

REGIONALER KAPILLARFLUSS
UND ENERGIESTOFFWECHSEL
BEI KONSERVIERUNG DES HERZENS
ZUR TRANSPLANTATION DURCH
HYPOTHERME BLUTFREIE PERFUSION

Siegfried Wieshammer

1982

AUS DER KLINIK FÜR HERZ- UND GEFÄSSCHIRURGIE

AM DEUTSCHEN HERZZENTRUM MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. F. Sebening

REGIONALER KAPILLARFLUSS UND ENERGISTOFFWECHSEL
BEI KONSERVIERUNG DES HERZENS ZUR TRANSPLANTATION
DURCH HYPOTHERME BLUTFREIE PERFUSION

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Siegfried Wieshammer

aus

München

1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter:	Prof. Dr. F. Sebening
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Klinner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	25. 2. 1982



MEINEN ELTERN
IN LIEBE UND DANKBARKEIT
GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

The Subendocardium of the
Left Ventricle, A Physiologic Enigma

Clifford Guy, M.D.

I N H A L T

Seite

1.	E i n l e i t u n g	1
2.	M a t e r i a l u n d M e t h o d e n	5
2.1	<u>Aufbau und Funktion des Gerätes zur</u> <u>Konservierung von Spenderherzen</u>	5
2.2	<u>Bestimmungsmethoden und Versuchstechnik</u>	8
	2.2.1 Regionale Flußmessungen mit radioaktiven Microspheres	8
	2.2.1.1 Herzkonservierung unter optimierten Bedingungen	9
	2.2.1.2 Flußumverteilung bei Variation des Perfusionsdruckes	14
	2.2.1.3 Parabiotische Wiederbelebung	14
	2.2.1.4 Orthotope Transplantation des konservierten Herzens	17
	2.2.1.5 Kontrollversuche: Orthotope Transplan- tation des nicht-konservierten Herzens ..	20
	2.2.1.6 Die Präparation des Herzens zur Gamma-spektrometrie	20
	2.2.2 Metabolit- und Wassergehaltsbestimmungen ..	24
	2.2.3 Messung des linksventrikulären arteriolu- minalen Shuntflusses in vivo	27
2.3	<u>Organisation des Versuchsgutes</u>	30
3.	A u s w e r t u n g	31
3.1	<u>Regionale Flußmessungen mit Microspheres</u>	31
	3.1.1 Das "isotope overlapping"	31
	3.1.2 Fehlermöglichkeiten	33
	3.1.3 Bedeutung der Myocardstückindizierung für die Gesamtbetrachtung	34
	3.1.4 Berechnung der regionalen Perfusionsgrößen ..	35
	3.1.5 Organisation des FORTRAN-Programmpaketes ...	37
	3.1.6 Statistische Methoden	41

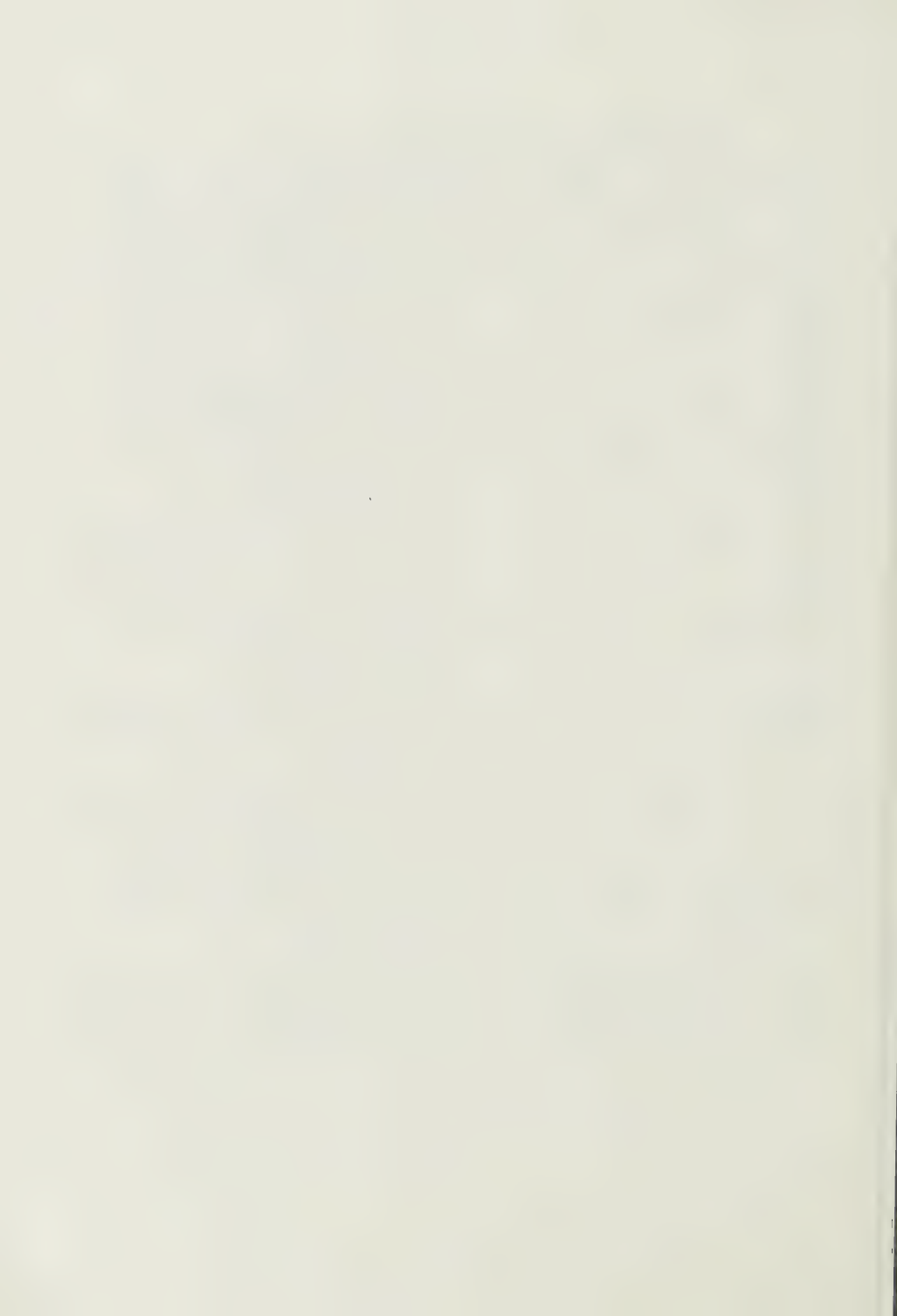
	Seite
3.2 <u>Metabolit- und Wassergehaltsbestimmungen</u>	42
3.2.1 Gruppeneinteilung	42
3.2.2 Statistische Methoden	42
3.3 <u>Linksventrikulärer arterioluminaler</u>	
<u>Shuntfluß in vivo</u>	43
4. E r g e b n i s s e	44
4.1 <u>Testung des FORTRAN-Programmpaketes</u>	44
4.2 <u>Konservierung</u>	50
4.2.1 "Non trapping of microspheres"	50
4.2.2 Konservierung unter optimierten Bedingungen ..	50
4.2.2.1 Flußumverteilung in Abhängigkeit von der Konservierungszeit	50
4.2.2.2 Korrelation: Lactatspiegel im Perfusat - myocardiale Flußverteilung ..	58
4.2.2.3 Myocardiale Metabolit- und Wassergehalte ..	58
4.2.3 Flußumverteilung in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck	60
4.3 <u>Wiederbelebung</u>	68
4.3.1 Parabiotische Wiederbelebung	68
4.3.1.1 Änderungen in der regionalen Flußverteilung ..	68
4.3.1.2 "Non trapping of microspheres"	70
4.3.1.3 Arteriovenöse Lactatbilanz und Sauerstoff- ausschöpfung im Stromgebiet des Sinus coronarius	71
4.3.2 Wiederbelebung nach orthotoper Transplantation. Vergleich: regionale Myocarddurchblutung im kon- servierten und nicht-konservierten Herzen	71
4.4 <u>Messung des linksventrikulären arterioluminalen</u>	
<u>Shuntflusses in vivo</u>	76

5.	D i s k u s s i o n	
5.1	Verfahren zur Messung des regionalen Blutflusses im Herzen - Kritik der Microsphere-Methode	77
5.1.1	Die Aufnahme von diffusiblen Indikatoren (z.B. 86-Rb) als Maß für den regionalen Blutfluß ..	77
5.1.2	Clearance inerter Gase nach Injektion in die Coronararterien	79
5.1.3	Die intramyocardiale Tracerinjektion (Depottechnik)	79
5.1.4	Die Microsphere-Methode	80
5.2	Eigene Versuche	87
5.2.1	<u>Die Konservierung unter optimierten Bedingungen</u>	87
5.2.1.1	Die Verteilungsstörung der nutritiven Gewebsperfusion	87
5.2.1.2	Der Energiestoffwechsel	93
5.2.1.3	Ursachen des regional unterschiedlichen Energiestoffwechsels in der prognostisch schlechten Gruppe	98
5.2.1.4	Das regionale Schädigungsmuster im Vergleich mit histologischen Untersuchungen konserverter Herzen	100
5.2.2	<u>Flußumverteilung in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck</u>	102
5.2.2.1	Die inverse Beziehung: Konservierungszeit - Perfusionsdruck	102
5.2.2.2	Die Beurteilung von Druck-Flußkurven	104
5.2.2.3	Ansatzmöglichkeiten zur Ödemreduktion	106
5.2.3	<u>Die parabiologische Wiederbelebung</u>	109
5.2.3.1	Kritik des parabiologischen Modells	109
5.2.3.2	Die regionale Myocarddurchblutung	111
5.2.3.3	Der Lactatstoffwechsel	114
5.2.3.4	Anstieg des coronaren Gefäßwiderstandes - Zunahme der Sauerstoffausschöpfung	114

5.2.4	<u>Die orthotope Transplantation</u>	116
5.2.4.1	Die regionale Myocarddurchblutung	116
5.2.4.2	Der Energiestoffwechsel nach Wiederbelebung	119
5.2.4.3	Der pathologisch-anatomische Befund	120
5.2.5	<u>Der Shuntfluß</u>	121
6.	Z u s a m m e n f a s s u n g	125
7.	S u m m a r y	130
8.	L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s	137
9.	L e b e n s l a u f	195

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

AF		Absoluter Fluß
ATP		Adenosintriphosphat
AoP		Aortendruck
CO		Cardiac Output
CP		Creatinphosphat
CFP		Coronarperfusionsdruck
CVP		Zentralvenöser Druck
EKG		Elektrokardiogramm
EKZ		Extrakorporale Zirkulation
EMF		Elektromagnetischer Flußmesser
HEP		Energiereiche Phosphate
LAP		Linker Vorhofdruck
LV		Linker Ventrikel
LVedP		Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
P		Irrtumswahrscheinlichkeit
P_i		Perfusionsdruck bei Konservierung mit variablem Druck
pO_2 (pCO_2)		Sauerstoff- (Kohlendioxid) Partialdruck
RF		Relativer Fluß
RS		Fluß im Reference Sample
RV		Rechter Ventrikel



1. Einleitung

Am 13. Dezember 1967 transplantierte C.N. BARNARD (14, 15) zum erstenmale erfolgreich ein menschliches Herz. Auf diese Pioniertat setzte eine wahre "Welle von Herztransplantationen" ein. In den folgenden 12 Monaten wurden 100 Operationen von 64 verschiedenen Operationsteams in 22 Ländern durchgeführt (168). Da die Ergebnisse fast durchwegs unbefriedigend waren, kam die Transplantation als therapeutisches Prinzip in Mißkredit.

Die Enttäuschung der überschwenglichen Erwartungen früherer Jahre und die Erkennung der mit der Transplantation einhergehenden Schwierigkeiten hat zur Konzentration der Arbeit auf einige wenige Zentren geführt. Besonders von der Arbeitsgruppe um SHUMWAY an der Stanford University, die mit 200 von weltweit 450 bis zum Jahre 1980 durchgeführten Transplantationen (274) über die größte Erfahrung verfügt, wurde die tierexperimentelle und klinische Forschung auf diesem Gebiet systematisch vorangetrieben. Die Fortschritte, die dabei Schritt für Schritt gemacht wurden, sind bemerkenswert: Kontraindikationen wurden erkannt (80, 81), die Empfänger- und Spenderauswahl optimiert (130, 131), prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung der Arteriosklerose im Transplantat entwickelt, die Erkennung und Behandlung der Abstoßreaktion konnte wesentlich verbessert werden (29, 31, 32, 57, 121, 128).

Heute sind die Ergebnisse der Herztransplantation mit einer Einjahresüberlebensrate von 70% den Ergebnissen der Nierentransplantation (168, 271) zumindest ebenbürtig. 90% der Langzeitüberleber gewinnen eine normale körperliche Leistungsfähigkeit zurück (168).

In der Bundesrepublik Deutschland steht eine gesetzliche Regelung der rechtlichen Probleme bei Organentnahme in Aussicht. Die "immunologische Barriere" ist erst zum Teil überwunden. Da weitere Fortschritte auf dem Gebiet der Immunologie zu erwarten sind, ist anzunehmen, daß die Herztransplantation in absehbarer Zeit als Therapie der Wahl bei bestimmten Formen der terminalen Herzinsuffizienz gelten wird, zumal für diese Patienten nur die Wahl zwischen der Transplantation und dem terminalen Herzversagen besteht. Diese Entwicklung wird einen erhöhten Bedarf an Spenderorganen mit sich bringen. Es ist sogar zu erwarten, daß das knappe Angebot an geeigneten Spenderherzen (303) zum limitierenden Faktor für die klinische Herztransplantation wird. Wie schwerwiegend das Problem bereits heute ist, geht aus einer Mitteilung OYER's (274) hervor: An der Stanford University werden gegenwärtig jährlich etwa 25 Transplantationen durchgeführt. Bis zu 10 zur Transplantation geeignete Patienten sterben jährlich, während sie auf einen geeigneten Spender warten.

Daraus leitet sich die Notwendigkeit ab, Verfahren zur Organkonservierung zu entwickeln, damit das knappe Angebot an Spenderherzen optimal genutzt werden kann. Experimentelle Ansätze zur Herzkonservierung lassen sich in zwei Hauptgruppen einteilen. Die Hypothermie als wirksames Prinzip zur Senkung des Energiebedarfs spielt in beiden Gruppen eine wesentliche Rolle.

1. Kurze Perfusion mit einer kardioplegischen Lösung ("flushing") und einfache Lagerung in tiefer Hypothermie. Eine Zusammenschau der Ergebnisse verschiedener Autoren zeigt, daß eine zuverlässige Konservierung durch einfache hypotherme Lagerung nur für eine Zeit von maximal sechs bis sieben Stun-

den möglich ist (129, 225, 286).

2. Die Konservierung des Herzens durch Perfusion mit einem blutfreien oxygenierten Medium in tiefer Hypothermie.

Dieses Prinzip bietet gegenwärtig die größten Erfolgsaussichten (66, 67, 285) für eine Langzeitkonservierung, da im Gegensatz zur einfachen Lagerung ein aerober Stoffwechsel aufrechterhalten werden kann. Eine längerdauernde hypotherme, blutfreie Perfusion bedingt jedoch Störungen im myocardialen Elektrolythaushalt, die mit der Entstehung eines ausgeprägten Ödems einhergehen, so daß sich folgender Circulus vitiosus entwickelt: Ödem - erhöhter Coronarwiderstand - Abnahme der nutritiven Gewebsperfusion - Hypoxydase - anaerober Stoffwechsel - Azidose - Zellödem (241, 246).

Das in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum München entwickelte experimentelle Verfahren zur Konservierung des Hundeherzens beruht auf der zweitgenannten Konzeption. Herzen, die mit diesem Gerät konserviert und anschließend orthotop transplantiert wurden, übernahmen die volle Kreislaufbelastung bis zu 32 Stunden und wurden dann plötzlich insuffizient. Als ein kausaler Faktor für diese Entwicklung wurde eine ödembedingte Störung der Mikrozirkulation vermutet. Ziel der vorliegenden Studie ist, zu klären:

1. ob es während der Konservierung zu einer Umverteilung der regionalen Gewebsperfusion kommt.
2. ob eine regionale Verteilungsstörung ihr Korrelat in Konzentrationsgradienten von Substraten des Energiestoffwechsels findet.
3. ob konservierungsbedingte Verteilungsstörungen bei Wiederbelebung reversibel sind.
4. wie sich Abweichungen vom optimierten Perfusionsdruck (20 cm H₂O) auf die regionale Gewebsperfusion auswirken.

Die Untersuchungen wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 37 "Restitution und Substitution innerer Organe", unterstützt.

Der Großteil der Ergebnisse ist bereits veröffentlicht (361), Teile der Arbeit wurden auf folgenden Kongressen vorgetragen:

1. 8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Bad Nauheim 1979 (360).
2. 14th Congress of the European Society for Surgical Research, Barcelona 1979 (247).
3. 13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik, Kiel 1979 (312).

2. Material und Methoden

2.1 Aufbau und Funktion des Gerätes zur Konservierung von Spenderherzen

Angaben zu diesem Gerät werden nur insoweit gemacht, wie es für das Verständnis des folgenden notwendig ist. Auf die Wiedergabe technischer und elektronischer Einzelheiten wird verzichtet; es wird auf die Originalliteratur verwiesen (240, 244, 245, 246, 364, 365).

Das Konservierungsverfahren beruht auf der intermittierenden, blutfreien Perfusion der Koronarien in tiefer Hypothermie. Abb. 1 zeigt schematisch den Perfusionskreislauf. Das Transplantat wird über eine arterielle Kanüle, an der es fixiert und im Organbad schwebend aufgehängt ist, perfundiert. Das venöse Perfusat gelangt über die eröffneten Vorhöfe in das Organbad und fließt durch ein Überlaufrohr in einen Filmoxygenator, der aus einem saugfähigen Kunststoff-Fliesgewebe besteht. Die aktive Fläche des Oxygenators beträgt 400 cm^2 . In den arteriellen Ausfluß des Oxygenators ist eine Elektrode¹ zur fortlaufenden Messung des pH-Wertes eingeschaltet. Über einen elektronischen Rückkoppelungsmechanismus erfolgt eine alternierende Begasung des Perfusates mit reinem Sauerstoff² oder Carbogen (95% O_2 /5% O_2)² zur Einstellung des pH-Wertes auf den Sollwert. Es ergeben sich dabei Undulationen von 0, 02 pH, die jedoch durch die nachfolgende Mischung völlig geglättet werden. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck beträgt 500 - 600 mmHg. Der venöse Sauerstoffpartialdruck unterschreitet den Wert 300 mmHg nicht. Zur Filtration des Perfusates dient ein Zellulose-Acetatfilter³ von 135 cm^2 Oberfläche und einer Porenweite von $3 \text{ }\mu\text{m}$. Eine selbstansaugende Membranpumpe mit

1) Dr. W. Ingold KG, pH-Meßtechnik, Frankfurt/Main

2) Linde AG, München

3) Sartorius Membranfilter GmbH, Göttingen

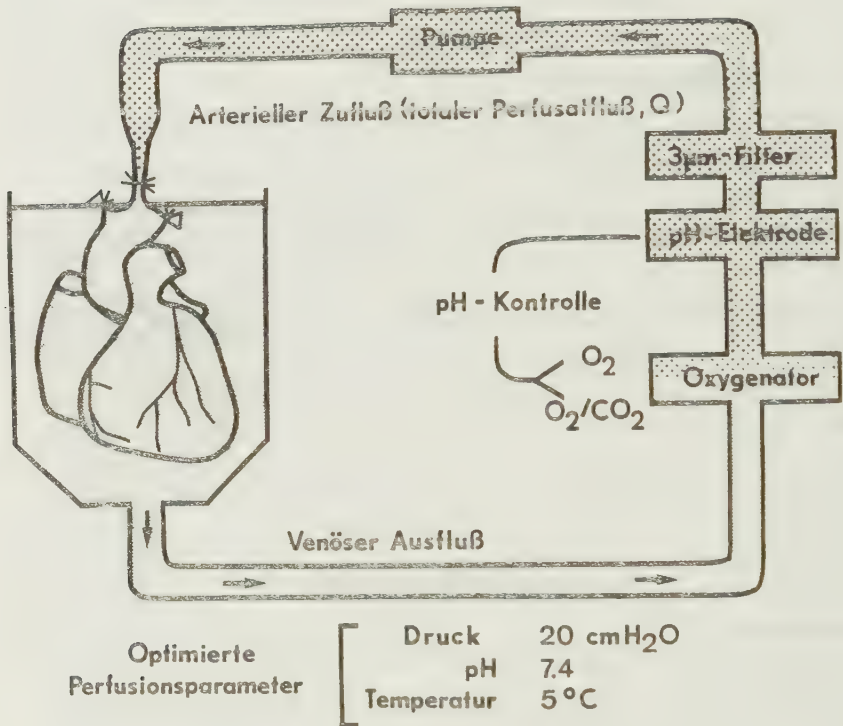


Abb. 1: Schematische Darstellung des Perfusionskreislaufes zur Herzkonservierung durch hypotherme, asanguine Perfusion mit einer Lösung extrazellulärer Ionenkomposition ohne Zusatz kolloidosmotischer Substanzen.

NaCl	6, 8330	g/l
NaHCO ₃	2, 1000	g/l
NaH ₂ PO ₄ x H ₂ O	0, 1640	g/l
CaCl ₂	0, 1400	g/l
Kalium-D,L-asparaginat	1, 0500	g/l
Magnesium-D,L-asparaginat	1, 0500	g/l
Kupfer-D,L-asparaginat	0, 0105	g/l
Zink-D,L-asparaginat	0, 0063	g/l
Mangan-D,L-asparaginat	0, 0042	g/l
Kobalt-D,L-asparaginat	0, 0042	g/l
Procain-HCl	0, 4000	g/l
Chlorpromazin	0, 0150	g/l
Hydrocortison	0, 0400	g/l
Glucose	2, 0000	g/l
Insulin	0, 0012	g/l

Kationen:

Na ⁺	143,287	mMol/l
K ⁺	5,817	mMol/l
Ca ⁺⁺	1,262	mMol/l
Mg ⁺⁺	2,909	mMol/l
Cu ⁺⁺	0,032	mMol/l
Sn ⁺⁺	0,021	mMol/l
Mn ⁺⁺	0,011	mMol/l

Anionen:

Cl ⁻	119,444	mMol/l
HCO ₃ ⁻	25,000	mMol/l
H ₂ PO ₄ ⁻	1,367	mMol/l
D,L-aspara- ginat ...	5,880	mMol/l

Errechnete Osmolarität: 354 mosml/l

Tab. 1: Zusammensetzung des zur Konservierung
verwendeten Perfusates

Ein- und Auslaßventil fördert das Perfusat in die Aortenwurzel des Transplantates. Pumpendruck, Dauer von Systole und Diastole sind einstellbar. Strömung und Schlagvolumen werden fortlaufend über einen in die arterielle Zuleitung eingeschalteten elektromagnetischen Flußmesser (EMF)⁴ gemessen. Die Messung des Perfusionsdruckes⁵ erfolgt seiteständig an der arteriellen Zuleitung. Das Perfusionsystem ist mit 1500 ml Perfusat gefüllt. Die Zusammensetzung des Mediums zeigt Tab. 1. Die gesamte Einheit besteht aus einem zerlegbaren Flexiglasblock und ist in einem handelsüblichen Kühlschrank² untergebracht. Die Temperatur im Kühlschrank wird über ein Widerstandsthermometer⁶ gemessen und über einen Regelmechanismus auf den Sollwert eingestellt.

Die Konservierungen wurden unter den von WISCHNIK (365) nach funktionellen und biochemischen Parametern optimierten Bedingungen (s. Abb. 1) durchgeführt. Systolen- und Diastolendauer betragen jeweils 10 Sekunden. Auf einem Achtkanalschreiber⁷ wurden während der Konservierung registriert: Perfusionsdruck, Fluß in der arteriellen Zuleitung (Q, s. Abb. 1), pH-Wert im arteriellen Perfusat, Temperatur in der Kühlbox.

2.2. Bestimmungsmethoden und Versuchstechnik

2.2.1 Regionale Flußmessungen mit radioaktiven Microspheres

Die zur regionalen Flußmessung verwendeten Microspheres⁸ hatten einen nominellen Durchmesser von 9 μm und waren mit den Isotopen ¹²⁵I, ¹⁴¹Ce, ¹¹³Sn, ⁸⁵Sr, ⁹¹Nb und ⁴⁶Sc markiert. Die Spheres waren in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert, auf einen Zusatz von Polysorbate 80 (TWEEN 80^R), der von manchen Autoren (19, 234, 348) empfohlen wird, wurde verzichtet, da TWEEN 80 die Myocardfunktion beeinflusst (250).

4) Statham Flow-Probe^R, Blood Flow Transducer

5) Statham Laboratories Inc., Oxnard, Cal., U.S.A.

2) Linde AG, München

6) Yellow Springs Instr., Inc., Yellow Springs, Ohio, U.S.A.

7) Gould-Brush Instruments Systems Div., Cleveland, Ohio, U.S.A.

8) 3M Company, St. Paul, Minn., U.S.A.

Bei der Qualitätskontrolle wurde in Anlehnung an WARREN und LEDINGHAM (352) verfahren. Eine Lösung der Isotope von der Matrix der Spheres und eine Kontamination konnten ausgeschlossen werden. Bei der Vermessung der Spheres unter dem Transmissionselektronenmikroskop⁹ zeigten sich bei einer Sorte (113-Sn Spheres) erhebliche Abweichungen von den Größenangaben des Herstellers. Neben normal großen Spheres war ein erheblicher Anteil von 4 μm Spheres vorhanden. Eine rasterelektronenmikroskopische Untersuchung¹⁰ ergab, daß auch die Angabe des Herstellers über die Nicht-Aggregation der Spheres unzutreffend war.

Aufgrund dieser - nachträglich durchgeführten - Kontrolle mußte eine Versuchsreihe mit 113-Sn Spheres (s. 2.2.3) verworfen werden.

2.2.1.1 Herzkonservierung unter optimierten Bedingungen

Als Organspender dienten Bastardhunde¹¹ beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 15 und 25 kg. Die Narkose wurde eingeleitet mit 25 mg Pentobarbital-Natrium (Narcoren)¹²/kg Körpergewicht und 0,5 mg Atropinsulfat (Atropinum-Sulfuricum-Amphiolen^R)¹³. Nach endotrachealer Intubation des Versuchstieres erfolgte die Beatmung mit einem Volumen-Zeit gesteuerten Respirator¹⁴ mit Sauerstoff und Lachgas im Verhältnis 1:1. Die Atemfrequenz betrug 20 min^{-1} , das Atemzeitvolumen ca. $200 \text{ ml/kg} \times \text{min}$, das Verhältnis Inspirationsdauer/Expirationsdauer war 1:2. Nach Eröffnung der Pleurahöhle wurde ein positiver endexpiratorischer Druck von 5 cm Wassersäule eingestellt. Zur Relaxierung dienten 3 mg Pancuroniumbromid¹⁵.

Nach Darstellung der Vasa femoralia wurde in die V. fem. ein

9) Zeiss IM 10, Fa. Zeiss, München

10) Stereoscan MK II, Stanehill Inc., Cambridge, England

11) Fa. Riedl, München

12) Iffa Merieux GmbH, Laupheim

13) Cascan GmbH, Wiesbaden

14) Servoventilator 900, Elema-Schönander, Stockholm, Schweden

15) Organon Teknika, München

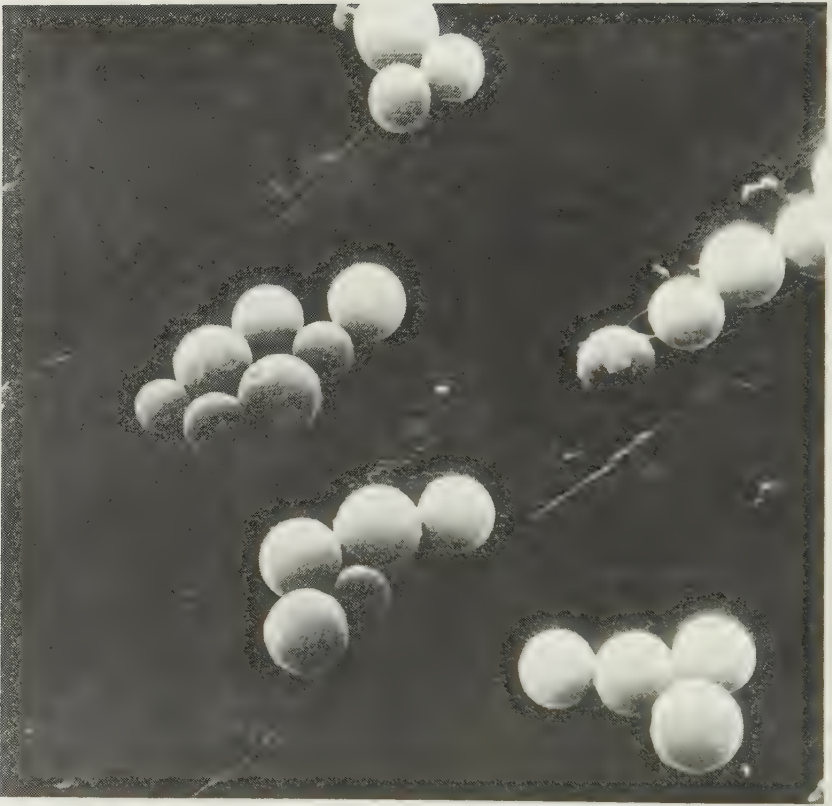


Abb. 2: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme
aggregierter Microspheres unterschiedlicher Größe.

Infusionskatheter eingebunden, in die A. fem. wurde ein Polyäthylenkatheter zur kontinuierlichen Messung des arteriellen Druckes eingeführt. Arterieller Druck und EKG, das über Nadelelektroden abgenommen wurde, wurden auf einem Großbildmonitor dargestellt. Nach linkslateraler Thorakotomie im 4. Interkostalraum und Eröffnung des Pericards erfolgte Darstellung von Aorta ascendens, Arcus aortae, Truncus brachiocephalicus, A. subclavia sin. und der Vv. cavae. Um die Aorta wurde nach dem Abgang der A. subclavia eine Ligatur vorgelegt, ebenso um den Truncus brachiocephalicus am Abgang aus der Aorta. Nun erfolgte Gerinnungshemmung mit 500 I.E. Heparin USP XVIII (Thrombophob ad inj.^R)¹⁶/kg Körpergewicht i.v.. Über die A. subclavia sin. wurde dann ein Katheter mit seitenständigen Löchern¹⁷ (Charr. 16-22) in die Aortenwurzel eingeführt. Dieser Katheter war mit einem Infusionssystem verbunden, das die Perfusion des Herzens in situ mit Perfusat von 5°C erlaubte, das vorher durch Einleiten von Sauerstoff oxygeniert war. Dadurch ließ sich eine normotherme Ischämie des Herzens während der Entnahme verhindern. Sodann wurden beide Hohlvenen durchtrennt und der linke Vorhof eröffnet. Gleichzeitig wurden die vorher um Aorta und Truncus brachiocephalicus vorgelegten Ligaturen zugezogen und die Perfusion unter einem Druck von 40 cm H₂O freigegeben. Bei laufender Perfusion in situ wurden Aorta und Truncus brachiocephalicus distal der Ligaturen durchtrennt und das Herz mit einem Schnitt durch die Vorhofmuskulatur unter Mitnahme eines möglichst großen Teils derselben abgesetzt. Nun erfolgte Druckentlastung des linken Ventrikels durch einen dicklumigen Katheter, der über den linken Vorhof durch die Mitralklappe in den Ventrikel eingeführt wurde. Das Herz wurde bei laufender Perfusion in ein Bad mit Ringerlösung von 5°C gebracht. Jetzt trat Herzstillstand ein. Unter mehrmaligem Wechsel des

16) Nordmark-Werke GmbH, Hamburg

17) Fa. Willi Rüschi, Waiblingen/Württ.

Bades wurde das Herz von anhaftendem Blut befreit. Offene Vorhofgefäße wurden unterbunden.

In der Regel wurde das Herz nun - wie unten beschrieben - in die Konservierungseinheit eingebracht. Spezielle Fragestellungen während Konservierung und die Vorbereitung auf die Verhältnisse während parabiotischer Wiederbelebung machten in bestimmten Versuchen zusätzliche Präparationen vor Konservierungsbeginn erforderlich:

Bei den Versuchen zur Messung des arteriovenösen Shuntings im Stromgebiet des Coronarsinus wurde ein weicher, großlumiger Katheter okklusiv zur quantitativen Ableitung des Coronarsinusperfusates in den Coronarsinus eingenäht. Ferner wurde bei diesen Versuchen eine Abschätzung des Shuntflusses vorgenommen. Unter "Shuntfluß", Q_s , wird derjenige Anteil des arteriellen Zuflusses verstanden, der über eine insuffiziente Aortenklappe, über arterioluminale Gefäße oder über die arteriellen Gefäßstümpfe des Vorhofmyocards abfließt, ohne vorher in ein Kapillarbett zu gelangen. Zur ungefähren Bestimmung dieses Anteils wurde ein dicker, starrer Katheter¹⁷ mit seitständigen Löchern über die Mitralklappe in den linken Ventrikel eingeführt und fixiert. Der Katheter war mit einem Schlauchsystem verbunden, über das mit einer Rollerpumpe¹⁸ Perfusat abgesaugt (200 ml/min) und nach Filterung¹⁹ ($3 \mu\text{m}$)³ in das Organbad zurückgeleitet wurde. Ferner wurde bei diesen Versuchen das Filter der Konservierungseinheit (s. Abb. 1), das Oxygenatorfließ und Proben des Perfusates nach Konservierung der Gammazählung zugeführt.

War das Herz für Untersuchungen im parabiotischen Präparat bestimmt, so wurden die Mitralsegel exzidiert, damit das wiederbelebte Herz im linken Ventrikel keinen Druck aufbauen konnte. Zur Messung des Lactat- und Sauerstoffgehaltes des coronarvenösen Blutes während Wiederbelebung wurde in den

17) Fa. Willi Rüsck, Waiblingen/Württ.

18) Fa. E. Weishaar, München

19) Millipore Corp. Inc., Bedford, Mass., U.S.A.

3) Sartorius Membranfilter GmbH, Göttingen

Sinus coronarius ein dünner, weicher Katheter nicht-okklusiv eingebunden.

Der gesamte Entnahmeporgang dauerte etwa eine Stunde. Vom Beginn der blutfreien Perfusion in situ bis zum Einbringen in die Konservierungseinheit verstrichen etwa zehn Minuten.

Die Konservierungseinheit wurde am Vorabend des Versuchstages in Betrieb genommen und das Perfusat rezirkuliert, so daß zu Beginn der Konservierung das gewünschte Milieu des Perfusates erreicht war. Der in der A. subclavia sin. befindliche Katheter wurde mit dem Ansatzstutzen der arteriellen Zuleitung konnektiert; nach sorgfältiger Entlüftung des Systems erfolgte Freigabe der Perfusion.

Während der Konservierung wurde die Lactatkonzentration im Perfusat gemessen²⁰, da der zeitliche Verlauf der Lactatkonzentration eine Prognose über die Güte des Transplantates erlaubt. Hohe Lactatspiegel ($\geq 0,35$ mmol/l) nach 24 Stunden Konservierung zeigen eine schlechte Prognose an (365).

Die regionale Perfusionsverteilung wurde nach 30 Minuten, 2 Stunden, 8 Stunden und 24 Stunden Konservierungszeit gemessen. Die Microspheresuspension wurde vor der Applikation für mindestens drei Minuten mit einem Magnetrührer bei hoher Drehzahl dispergiert. Die Suspension wurde in einer Spritze aufgezogen, diese sorgfältig entlüftet und das Injektat langsam in einem Zeitraum von einer Minute in die arterielle Zuleitung appliziert. Pro Durchgang wurden etwa 200 000 Spheres injiziert.

In einem Testversuch wurden im Abstand von zehn Sekunden zwei verschieden markierte Sphere-Spezies - einmal mit und einmal gegen den Perfusatsstrom - verabreicht, um

- die Richtigkeit des Auswertungsverfahrens zu überprüfen.
- eine vollständige und gleichmäßige Mischung der Spheres

mit dem Perfusat in der Aortenwurzel nachzuweisen.

Bei den Versuchen, die zur Bestimmung des "non-trapping" im Stromgebiet des Coronarsinus und zur Abschätzung des Shuntflusses bestimmt waren, wurde mit der Injektion der Spheres die Absaugung aus dem linken Ventrikel in Gang gesetzt und das Coronarsinusperfusat quantitativ in Gamma-zählgefäße abgeleitet. Dies wurde bis drei Minuten nach Injektionsende fortgesetzt.

2.2.1.2 Flußumverteilung bei Variation des Perfusionsdrucks

Narkose, operatives Vorgehen und Einbringen des Herzens in die Konservierungseinheit entsprechen der Darstellung in 2.2.1.1. Auf eine Lactatbestimmung im Perfusat wurde verzichtet.

Nach einer Konservierungszeit von 12 Stunden unter optimierten Bedingungen wurde die myocardiale Flußverteilung bei Perfusionsdrucken von 5 cm H₂O, 10 cm H₂O, 20 cm H₂O und 40 cm H₂O gemessen. Die Reihenfolge der einzelnen Druckstufen war zufällig. Nach Einstellung des Perfusionsdruckes auf den gewünschten Wert wurde 5 Minuten gewartet und dann die Injektion der Spheres (200 000 pro Durchgang) in der beschriebenen Weise durchgeführt. Ferner wurde bei jeder Druckstufe das Coronarsinusperfusat quantitativ in Gammazählgefäße abgeleitet und der Shuntfluß Q_s , wie in 2.2.1.1 beschrieben, abgeschätzt.

2.2.1.3 Parabiotische Wiederbelebung

Als Wirtshunde für die Perfusion des isoliert schlagenden Herzens dienten Bastardhunde beiderlei Geschlechts¹¹ mit einem Körpergewicht von 35 - 60 kg. Die Narkose des Wirtshundes wurde durchgeführt, wie in 2.2.1.1 beschrieben. Zusätzlich erfolgte eine Überwachung des Säure-Basenhaushaltes²¹, wobei der

11) Fa. Riedl, München

21) Corning 165, Corning Scientific Instruments,
Medfield, Mass., U.S.A.

arterielle Sauerstoffpartialdruck im Bereich 100 bis 200 mmHg gehalten wurde, des Serumkaliumspiegels²² und des Hämatokrits.

Nach Darstellung der Vasa fem. beidseits wurde in die A. fem. sin. ein harter PVC-Katheter zur Registrierung des arteriellen Druckes eingebunden. Dieser, sowie das EKG wurden auf einem Großbildmonitor dargestellt. Nach Gerinnungshemmung mit 500 I.E. Heparin USP XVIII (Thrombophob ad inj.^R)¹⁶/kg Körpergewicht wurden Katheter mit seitenständigen Löchern¹⁷ (Charr. 16 - 22) in die A. fem. dext. und in die V. fem. sin. eingebunden. Vom arteriellen Katheter führte ein Silikonschlauch über eine Rollerpumpe²³ und einen Windkessel zu einem mit 1500 ml Dextran 70 (Makrodex^R)²⁴ gefüllten Gefäß, dessen Inhalt durch ein Wärmebad²⁵ auf einer Temperatur von 37°C gehalten wurde. Vom Boden dieses Gefäßes führte ein Silikonschlauch über einen Siphon zur Konstanthaltung des Spiegels über den in der V. fem. befindlichen Katheter in den Wirtshund zurück. In die arterielle Zuleitung zur Aortenwurzel waren ein EMF⁴, ein Druckmeßfühler⁵, sowie ein Dreiwegehahn zur Verabreichung der Microspheres eingeschaltet. Die Rollerpumpe war über den Druckmeßfühler negativ rückgekoppelt²³, um eine druckkonstante Perfusion des Herzens bei automatischer Einstellung der Pumpendrehzahl zu ermöglichen. Durch die Pumpe bedingte Druckschwankungen wurden durch den Windkessel gedämpft. Abb. 3 zeigt schematisch den parabiologischen Kreislauf.

Nach Ablauf der 24-stündigen Konservierungszeit wurde das Herz zur Simulation der Ischämiezeit bei orthotoper Transplantation für 40 Minuten bei Zimmertemperatur gelagert. Danach erfolgte

22) Flammenphotometer der Eppendorf Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg

16) Nordmark Werke GmbH, Hamburg

17) Fa. Willy Rüsck, Waiblingen/Württ.

23) Fa. Stöckert, München

24) Knoll AG, Ludwigshafen

25) Thermomix 1440, B. Braun Melsungen AG

4) Statham Flo-Probe^R, Blood Flow Transducer

5) Statham Laboratories Inc., Oxnard, Cal., U.S.A.

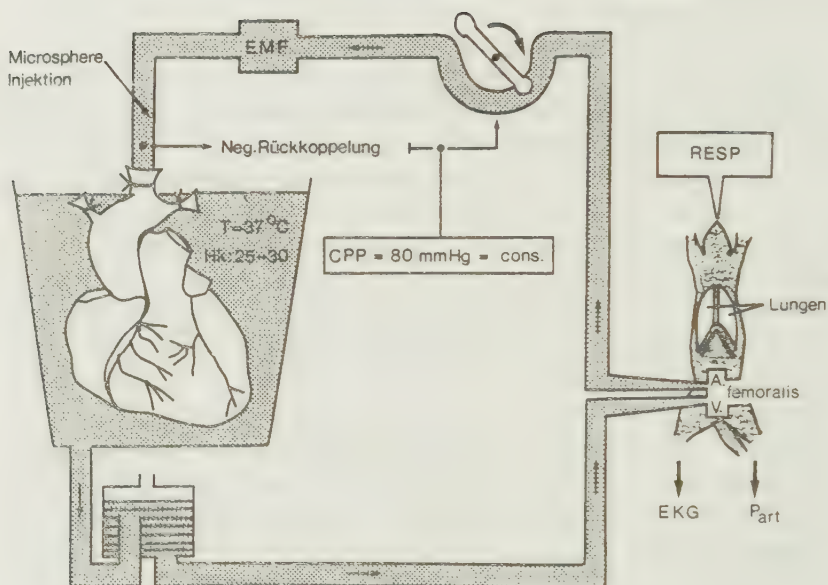


Abb. 3: Schematische Darstellung des parabiologischen Kreislaufes zur Wiederbelebung des konservierten Herzens.

Konnektierung des in der A. subclavia befindlichen Katheters mit dem arteriellen Stutzen des Perfusionssystems. Nach sorgfältiger Entlüftung wurde die Reperfusion freigegeben. Der arterielle Perfusionsdruck wurde langsam innerhalb von fünf Minuten auf 80 mmHg hochgeregelt und auf diesem Niveau konstant gehalten.

Zwei Minuten nach dem Beginn der Reperfusion und danach in siebenminütigen Abständen wurden simultan arterielle und coronarvenöse Blutproben entnommen und deren Sauerstoffgehalt²⁶ und Lactatkonzentration²⁰ bestimmt.

Vor der ersten Injektion der Microspheres wurden offene Vorhofgefäße abgeklemmt. 6 min, 12 min, 20 min und 40 min nach Reperfusionsbeginn wurden jeweils mindestens 200 000 Microspheres in die arterielle Zuleitung injiziert. Während der Microsphereinjektion wurde aus dem Coronarsinus mit einer Geschwindigkeit von etwa 20 ml/min Blut aspiriert und in Zählgefäße überführt.

Nach Abschluß der Messungen - etwa eine Stunde nach Beginn der Reperfusion - wurde eine Ampulle des Calciumantagonisten Nifedipine (Adalat^R)²⁷ in die arterielle Zuleitung injiziert. Nach Beendigung des Versuches wurde die Lunge des Wirtshundes als erster kapillärer Filter nach dem wiederbelebten Herzen in toto entnommen, zerkleinert und in Gammazählgefäße gefüllt.

2.2.1.4 Orthotope Transplantation des konservierten Herzens

Als Empfänger dienten Bastardhunde beiderlei Geschlechts¹¹, deren Körpergewicht etwa dem der Spendertiere entsprach. Zusätzlich zu der in 2.2.1.1 dargestellten Einleitung der Nar-kose erhielten die Empfänger 30 mg Piritramid (als Hydrogentartrat und Bis-Hydrogentartrat in Dipidolor^R)²⁸ i.m., während der Operation wurden 20 - 30 mg Piritramid pro Stunde als Dauerinfusion verabreicht.

Während der Bypass-Phase in Hypothermie bei 32 - 33°C (Ösophagustemperatur) wurde die Lunge mit reinem Sauerstoff bei einem Druck von 10 cm H₂O gebläht gehalten. Die Oxygenierung

26) Lexington Instruments Corp., Waltham, Mass., U.S.A.

20) Boehringer Mannheim, Biochemika Test-Combination

27) Bayer AG, Leverkusen

11) Fa. Fiedl, München

28) Janssen GmbH, Düsseldorf

des Blutes in der Herz-Lungenmaschine²⁹ erfolgte mit einem Gemisch von 95% O₂ und 5% CO₂ mittels eines Schaumoxygenators³⁰.

Die Operationstechnik entsprach weitgehend dem von LOWER und SHUMWAY (224) und CAVES und DONG (56) angegebenen Verfahren. Nach Darstellung der Vasa fem. beidseits und der V. jugularis ext. einseits und Einführung von Infusions- und Druckmeßkathetern erfolgte linkslaterale Thorakotomie im 4. Interkostalraum, Ligatur der V. azygos, extrapericardiale Anschlingung der Hohlvenen mit Tourniquets, sowie Eröffnung des Pericards und Hochnähen seiner Ränder an die Begrenzung des Operationsfeldes. Das periaortale Fett wurde durch Elektrosresektion sorgfältig entfernt, Aorta und A. pulmonalis voneinander getrennt. Nach Gerinnungshemmung erfolgte Kanülierung und Anschluß an die Herz-Lungenmaschine in typischer Weise. Nach Ligatur der Hohlvenen und Abklemmung von Aorta und A. pulmonalis wurde das Herz des Empfängers beginnend am kaudalen Rande des Vorhofseptums exzidiert. Nun erfolgte die Implantation des Spenderherzens. Die Präparation der Vorhöfe war bereits vor Konservierungsbeginn durchgeführt worden. Nach Absetzen des Aortenbogens proximal des bei der Entnahme ligierten Truncus brachiocephalicus wurden Ecknähte am kranialen und kaudalen Ende des Septum interatriale gelegt und über Teflonpolster geknotet. Unter Verwendung dieser Ecknähte erfolgte Anastomosierung der Vorhöfe in der Reihenfolge Septum - rechter Vorhof - linker Vorhof. Für die folgende Aortennaht wurde das proximale Ende des Aortenbogens des Empfängers und der Aortenstumpf des Spenderherzens durch Klemmen regelrecht positioniert. Die Anastomosierung erfolgte durch eine fortlaufende evertierende Matratzennaht, beginnend an der Rückseite der Aorta. Über die evertierten Ränder wurde zusätzlich eine überwendliche Naht gelegt. Über das linke Herzohr wurde ein Katheter zur Druckentlastung des linken Ventrikels eingebracht und

29) Polystan Surgical Products, Kopenhagen

30) Temptrol Q 110, Bentley Laboratories, Irvine, Cal., U.S.A.

die Coronarperfusion nach Entlüftung freigegeben. Nun schloß sich die Vernähung der beiden Pulmonalisstümpfe an, die analog der Anastomosierung der Aortenstümpfe erfolgte. Nach der Reperfusionszeit von etwa 40 Minuten erfolgte Übergang auf partielle extrakorporale Zirkulation und schließlich Abgang von der Herz- Lungenmaschine. Jetzt standen Maßnahmen der chirurgischen Blutstillung - insbesondere an den Vorhofnähten - im Vordergrund. Bis auf einen Druckmeßkatheter im linken Vorhof wurden alle Katheter aus dem Herzen entfernt und sodann die Heparinneutralisation durch langsame Verabreichung von Protamin (Protaminsulfat Novo^R)³¹ eingeleitet. Zur lokalen Unterstützung der Blutstillung fand Tabotamp^R ³² (resorbierbares Hämostypticum) Verwendung. Der schichtweise Verschluß des Operationsgebietes erfolgte nach zufriedenstellender Blutgerinnung und Einlegen eines Drains.

Frisches Zitratblut von einem arteriell entbluteten Hund diente in der postoperativen Therapie zum Volumenersatz. Dieser orientierte sich am Flüssigkeitsverlust durch die Drainage sowie am CVP und am LAP. Als Diuretika fanden Furosemid (Lasix^R)³³ und Mannitol (Mannit salvia^R)³⁴ Verwendung. Durch diese Maßnahmen konnte eine Erhöhung des Hämatokrits erreicht werden. Der Säure-Basenhaushalt wurde durch regelmäßige Blutgasanalysen überwacht und gegebenenfalls durch Natriumbicarbonat (Natriumhydrogencarbonat^R)³⁵ korrigiert. Der Serumkaliumspiegel unterlag ebenfalls einer dauernden Kontrolle²² und wurde durch Verwendung von K-Mg-Aspartat (Inzolen^R)³⁶ im physiologischen Bereich gehalten. Zur inotropen Stimulation dienten Adrenalin (Suprarenin^R)³³, Isoproterenol (Aludrin^R)³⁷, Kalzium

31) Novo-Industrie GmbH Pharmazeutika, Mainz

32) Johnson & Johnson, Norderstedt

33) Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/Main

34) Boehringer, Mannheim

35) Delta Pharm, Pfullingen, Württ.

22) Flammenphotometer der Eppendorf Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg

36) Dr. Franz Köhler chemie, Alsbach/Bergstraße

37) Boehringer, Ingelheim

(Calcium Sandoz^R)³⁸, sowie Dobutamin (Dobutrex^R)³⁹. Am transplantierten Herzen wurden kontinuierlich gemessen und auf einem Achtkanalschreiber registriert:

AoP	Katheterspitzenmanometer ⁴⁰
CVP	Druckaufnehmer
LAP	Druckaufnehmer
EKG	EKG-Verstärker ⁷

Die regionale Flußverteilung wurde im Stadium der Reperfusion an der Herz-Lungenmaschine und nach Übernahme der vollen Kreislaufbelastung gemessen. Auf die Gewinnung eines "reference sample" wurde verzichtet. Etwa 10 Minuten nach Beginn der Reperfusion wurden - bei druckentlastetem Ventrikel - etwa $1,5 \times 10^6$ Microspheres über einen Zeitraum von ca. 15 Sekunden in den arteriellen Schenkel der extrakorporalen Zirkulation injiziert. Die weiteren Messungen nach Abgang von der Herz-Lungenmaschine erfolgten in typischer Weise durch Injektion von jeweils $1,5 \times 10^6$ Spheres in den linken Vorhof.

2.2.1.5 Kontrollversuche: Orthotope Transplantation des nicht-konservierten Herzens

Narkose und operative Technik entsprechen der Darstellung in

2.2.1.4. Bei der Entnahme des Spenderherzens wurde eine Kardioplegie nach BRETSCHNEIDER³⁶ durchgeführt.

2.2.1.6 Die Präparation des Herzens zur Gammaskpektrometrie

Sämtliche Herzen, die zu regionalen Flußmessungen dienten, wurden einer einheitlichen Präparation zugeführt. Das gesamte Herz wurde dabei in 49 anatomisch definierte Bereiche zerlegt.

38) Sandoz AG, Nürnberg

39) Eli Lilly GmbH, Lahn-Gießen

40) Microtip^R Pressure Transducer, Millar Instr., Houston, Tex., U.S.A.

7) Gould Brush Instruments Systems Div., Cleveland, Ohio, U.S.A.

36) Cardioplegicum LK 352, Dr. Franz Köhler Chemie KG, Alsbach/Bergstraße

In Anlehnung an YIPINTSOI et al (371) wurde das Ventrikel-septum der freien Wand des linken Ventrikels gleichgestellt. Es sei hier vorweggenommen, daß die Ergebnisse dieses Vorgehen rechtfertigen.

Nach Versuchsende wurden die Herzoberfläche und insbesondere die Herzhöhlen ausgiebig mit physiologischer Kochsalzlösung gespült, um sedimentierte und in den Trabeculae carnae haf-tende Spheres fortzuspülen. Nach Trocknung der Herzoberflächen mit saugfähigem Papier und Entfernung der großen epicardialen Gefäße und des epicardialen Fettes wurden die Stümpfe der gros-sen Gefäße entfernt und das Ventrikelmyocard mit einem Scheren-schlag durch die Atrioventricular-Ebene von der Vorhofmuskula-tur abgesetzt. Die letztere wurde in rechte Vorhofwand, linke Vorhofwand und Vorhofseptum zerteilt. Von der Ventrikelmasse wurden nun Mitral- und Tricuspidalklappe, sowie die Pars mem-branacea septi entfernt und verworfen. Nach Abtrennung der freien Wand des rechten Ventrikels vom linksventrikulären "Becher" und Gewinnung der rechtsventrikulären Papillarmuskeln wurde die freie Wand des rechten Ventrikels in eine obere und untere Hälfte und jede Hälfte in ein vorderes und hinteres Segment geteilt. Die vier Segmente wurden schließlich in eine epicar-diale und endocardiale Lage zertrennt, wobei das Dickenverhält-nis 1:1 betrug. Nun begann die Präparation des linksventriku-lären "Bechers". Nach Entfernung der Papillarmuskeln wurde der Becher durch Schnitte parallel zur AV-Ebene in drei Scheiben gleicher Dicke zerteilt. Durch radiäre Schnittführung ergab jede Scheibe ein posteriores, laterales, anteriores und sep-tales Segment. Jedes linksventrikuläre Segment lieferte eine endocardiale, mittlere und epicardiale Lage, wobei sich die Schichtdicken wie 1:2:1 verhielten. Die Lage der einzelnen Myocardstücke zueinander geht aus Abb. 4 hervor. Der gesamte Präparationsvorgang beanspruchte etwa zwei Stunden. Gerade nicht

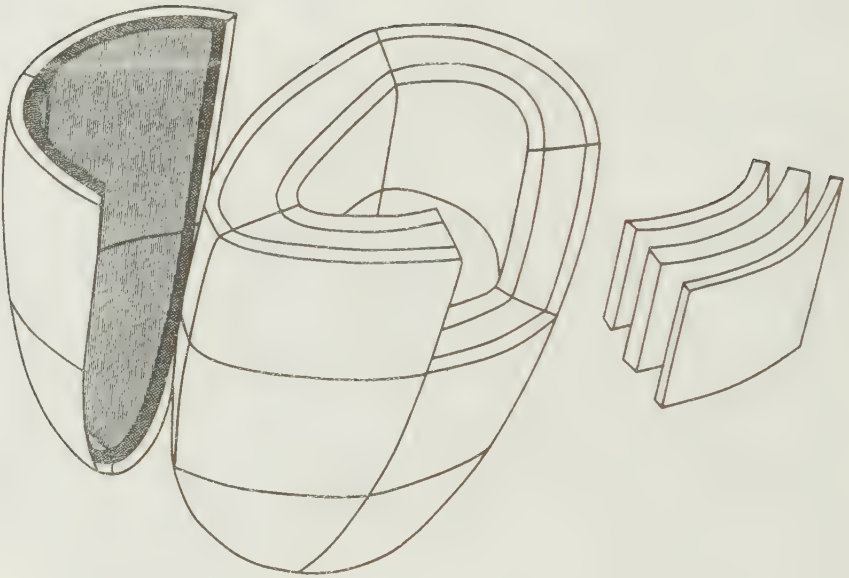


Abb. 4: Präparation des Ventrikelmyocards zur Gammaskpektrometrie. Das rechtsventriculäre ENDO ist durch Rasterung hervorgehoben.

in Arbeit befindliche Myocardstücke wurden durch Abdeckung vor Gewichtsverlust durch Verdunstung geschützt. Die Masse der einzelnen Myocardstücke ergab sich als Einwaage in die Gammazählgefäße nach Differenzwägung. Eine Auflösung der Myocardstücke in Salpetersäure und Auffüllung der Zählgefäße auf eine konstante Füllhöhe, um eine absolut identische

Zählgeometrie zu erhalten (3), wurde in Übereinstimmung mit BECKER et al (20) nicht für notwendig gehalten. Es wurde jedoch darauf geachtet, daß die Myocardstücke am Boden der Zählgefäße zu liegen kamen.

Für die spätere Auswertung wurde jedes Myocardstück mit einem eindeutigen vierstelligen Index versehen:

Index	Region	Index	Region
1...	linker Ventrikel	2...	rechter Ventrikel
.1..	basale Scheibe	.1..	basale Hälfte
.2..	mittlere Scheibe	.2..	apikale Hälfte
.3..	apikale Scheibe	..1.	anteriores Segment
..1.	posteriores Segment	..2.	posteriores Segment
..2.	laterales Segment	...1	endocardiale Lage
..3.	anteriores Segment	...2	epicardiale Lage
..4.	septales Segment		
...1	endocardiale Lage		
...2	mittlere Lage		
...3	epicardiale Lage		
31--	linke Vorhofwand	PAP1	lv. Papillarmuskeln
32--	rechte Vorhofwand	PAP2	rv. Papillarmuskeln
33--	Vorhofseptum		

Tab. 2: Indizierung der Myocardstücke nach einer hierarchischen Baumstruktur.

So bedeutet etwa 1-2-3-3: linker Ventrikel - mittlere Scheibe - anteriores Segment - epicardiale Lage.

Zur Aktivitätsmessung der Proben diente ein Auto-Gamma-Scintilla-

tion Spectrometer MCA⁴¹. Vor jedem Durchlauf erfolgte eine Eichung des Gerätes mit ¹³⁷-Cs, das einen symmetrischen Peak bei 662 keV aufweist. Die Einstellung der "Regions of interest" ist in Tab. 3 angegeben.

Isotop	Region start	Peak centroid	Region stop	in keV
125-I	38	54	74	
141-Ce	118	144	174	
113-Sn	354	400	454	
85-Sr	458	520	586	
91-Nb	664	772	812	
46-Sc	1000	1122	1500	

Tab. 3: Einstellung der "Regions of interest" zur Gammaskpektrometrie.

2.2.2 Metabolit- und Wassergehaltsbestimmungen

Diese Versuchsreihe diente zur Klärung der Frage, ob die Umverteilung des myocardialen Flusses während Konservierung ihr Korrelat in einer entsprechenden heterogenen Verteilung von Substraten des Energiestoffwechsels findet. Aus der Annahme, daß schon die Entnahme des Spenderherzens zu einer Alteration des Energiestoffwechsels führt, ergibt sich die Notwendigkeit, diese initiale Deterioration vom Konservierungsbedingten Schaden abzugrenzen. Daher sind zwei Versuchsreihen erforderlich; die Probengewinnung unmittelbar nach Herzentnahme und die Probengewinnung nach 24-stündiger Konservierung.

Narkose, operative Technik und Entnahme entsprechen der Darstellung in 2.2.1.1. Die Probengewinnung bei der Serie "unmittelbar nach Herzentnahme" erfolgte zu dem Zeitpunkt, zu dem die Herzen normalerweise in die Konservierungseinheit eingebracht wurden. Nach Beendigung der Auswaschphase wurden

41) Packard Instruments Inc., Downers Grove, Ill., U.S.A.

rechter und linker Ventrikel mit Scherenschnitten parallel zum Septum eröffnet und folgende Proben in der angegebenen Reihenfolge entnommen:

- | | |
|---------------------------------|------------|
| 1. hinterer Papillarmuskel (LV) | Proben |
| 2. endocardiale Schicht (LV) | zur |
| 3. epicardiale Schicht (LV) | Metabolit- |
| 4. transmurale Probe (RV) | bestimmung |

Die Proben aus dem Subepicardium und Subendocardium wurden jeweils aus dem äußeren bzw. inneren Drittel der linksventrikulären Ventrikelwand entnommen. Wegen eines von GLAVIANO (119) beschriebenen apikobasalen Lactatgradienten im linken Ventrikel wurden die Proben aus dem mittleren Teil beider Ventrikel entnommen. Epicardiales Fett und endocardiale Epithelschicht wurden von den Proben entfernt. Diese Manipulationen wurden in Ringerlösung bei 5°C durchgeführt. Nunmehr wurden die Proben durch Abtupfen von anhaftender Flüssigkeit befreit und sofort in flüssigen Stickstoff² geworfen. Eine Probengewinnung mit der von WOLLENBERGER et al (366) beschriebenen Kühlzange erschien unnötig, da das Herz während der Entnahme bereits auf 5°C abgekühlt war und die Zeit der Probengewinnung zur Metabolitbestimmung - etwa zwei Minuten - während der nicht perfundiert wurde, etwa der Zeitspanne entsprach, die das Einbringen des Herzens in die Konservierungseinheit benötigte. Auch KÜBLER et al (202) verzichteten in einer vergleichbaren hypothermen Präparation auf die Gewebsementnahme mit der Kühlzange. Aus sämtlichen Regionen wurden Doppelbestimmungen durchgeführt und die Proben unabhängig voneinander aufgearbeitet.

Die Probengewinnung zur Metabolitbestimmung nach Beendigung der Konservierungsphase wurde in analoger Weise durchgeführt, nachdem das Herz in eine Schüssel mit Ringerlösung (5°C) überführt worden war.

An die Probengewinnung zur Metabolitbestimmung schloß sich die

Entnahme von Gewebeproben zur Bestimmung des Wassergehaltes in folgenden Regionen an:

- | | |
|------------------------------|-------------------------|
| 1. endocardiale Schicht (LV) | Proben |
| 2. epicardiale Schicht (LV) | zur |
| 3. transmurale Probe (RV) | Wassergehaltsbestimmung |

Wiederum wurden sämtliche Untersuchungen in Doppelbestimmungen durchgeführt. Die Myocardstücke wurden ebenfalls von epicardialen Fett und endocardialer Epithelschicht, sowie von anhaftendem Wasser durch Abtupfen befreit und unmittelbar in einen vorgetrockneten und gewogenen Duranglaskolben mit Schliffstopfen eingebracht und nach Differenzwägung bei 110°C für 48 Stunden getrocknet. Eine erneute Wägung lieferte den Wassergehalt.

Die Myocardstücke wurden unter flüssigem Stickstoff gemörsert, in kalte 6,6%ige Perchlorsäure eingewogen und mit einem Messerhomogenisator⁴² bearbeitet. Nach Filtration des Überstandes der folgenden Zentrifugation auf pH=7 mit 1M K_2CO_3 und erneuter Zentrifugation wurde der Überstand in die enzymatisch-optischen Testreaktionen^{34, 43} eingesetzt. Die Metabolitbestimmungen wurden nach BERGMAYER (25) und DENKERT (77) durchgeführt.

Es wurden bestimmt die Gewebsgehalte an:

1. Phosphocreatin (CP) nach LAMPRECHT
2. Adenosintriphosphat (ATP) nach LAMPRECHT und TRAUTSCHOLD
3. Lactat nach HOHORST

Einzelheiten über die Bestimmungsverfahren sind der Originalliteratur zu entnehmen.

42) Ultraturrax, Janke & Kunkel KG, Staufen i. Breisgau

34) Boehringer, Mannheim

43) Merck, Darmstadt

2.2.3 Messung des linksventrikulären arterioluminalen Shuntflusses in vivo

Wegen des hohen Ausmaßes des "non trapping of microspheres" während Konservierung und parabiotischer Wiederbelebung wurde ein Modell entwickelt, um das Ausmaß des linksventrikulären arterioluminalen Shuntings in vivo abschätzen zu können. Da anzunehmen ist, daß das Ausmaß des Shuntings von den Versuchsbedingungen beeinflusst wird, wurde angestrebt, die phasischen physiologischen Druck-Flußverhältnisse des Coronarkreislaufes möglichst wenig zu beeinflussen.

Das prozentuale Ausmaß des arterioluminalen Shuntings am Gesamtfluß im Stromgebiet des Ramus circumflexus ergibt sich als das Verhältnis der im linken Ventrikel erscheinenden Spheres zu der Gesamtmenge der in den Ramus circumflexus injizierten Spheres. Die Menge der im linken Ventrikel erscheinenden Spheres läßt sich berechnen durch Bestimmung des linksventrikulären Cardiac Outputs (CO) und Gewinnung eines Reference Samples (RS) aus dem linksventrikulären Cardiac Output. Der systematische Fehler, der durch Bestimmung des CO distal des Abganges der Coronarien gemacht wird, ist vernachlässigbar klein.

Die Einleitung der Narkose erfolgte wie in 2.2.1.1 beschrieben. Nach Einbindung von Infusions- und Druckmeßkathetern in die A. et V. fem. dext. wurde über die A. fem. sin. ein Reference-Sample-Katheter in die Aorta thoracica vorgeschoben. Nun wurde eine Hämodilution mit Dextran 70 (Macrodex^R)²⁴ bis auf Hk 30 vorgenommen, um Blut für die bei Abnahme des RS notwendige simultane venöse Infusion zu gewinnen. Danach erfolgte links-laterale Thorakotomie im 4. ICR und Anbringung eines EMF⁴ um die Aorta ascendens nach sorgfältiger Resektion des periaortalen Fettes. Nach Eröffnung des Pericards und Freipräparation

24) Knoll AG, Ludwigshafen

4) Statham Flo-Probe^R, Blood Flow Transducer

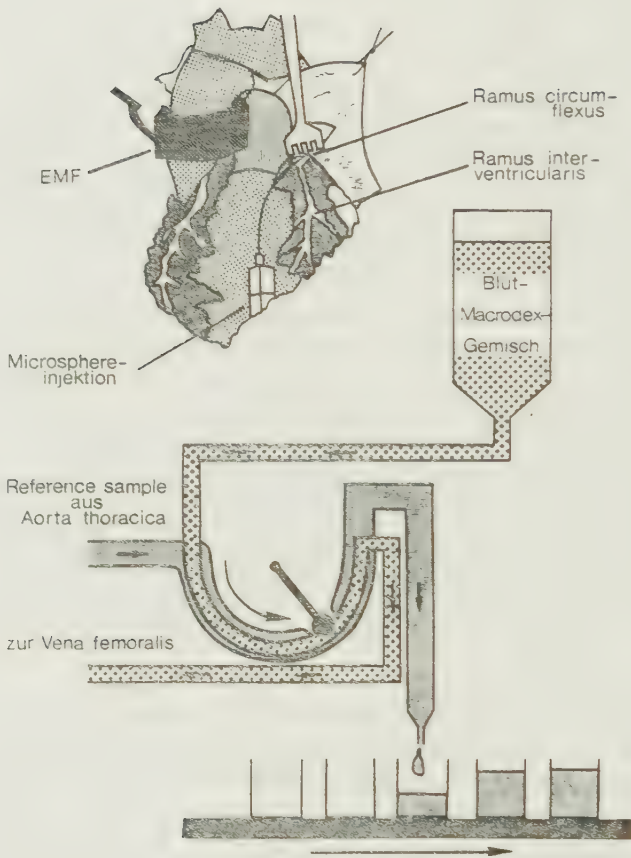


Abb. 5: Versuchsaufbau zur Bestimmung des linksventrikulären arterioluminalen Shuntflusses in vivo.

des Ramus circumflexus etwa 2 cm nach Abgang aus dem Hauptstamm erfolgte Funktion des Ramus circumflexus mit einem dünnen Nadelkatheter, der anschließend mit einer Naht fixiert wurde. Sofort nach gelungener Funktion wurde eine Gerinnungshemmung mit 500 I.E. Heparin U.S.P. XVIII (Thrombophob ad inj.^R)¹⁶/kg Körpergewicht durchgeführt. Auf einem Achtkanalschreiber⁷ wurden registriert: EKG, arterieller Druck und OC. In Abb. 5 ist der Versuchsaufbau schematisch dargestellt.

Die in die Auswertung eingehenden Versuche wurden mit 125-I markierten 15 μ m-Spheres⁸ durchgeführt. Eine mit 113-Sn markierten 9 μ m-Spheres unternommene Studie konnte wegen eines erst nachträglich festgestellten Fabrikationsfehlers nicht verwertet werden (s. 2.2.1).

Für Versuch wurden ca. 300 000 Spheres gelöst in 2 ml physiologischer Kochsalzlösung verabreicht. Die genaue Menge ergab sich durch Differenzwägung der Spritze vor und nach der Injektion und durch die Bestimmung der spezifischen Aktivität der Stammlösung, wobei die Aliquotentnahme so bemessen war, daß die Totzeit des Gammazählers noch keine Rolle spielte. Die RS-Gewinnung (200 ml/min) wurde einige Sekunden vor Injektionsbeginn simultan mit der gleichschnellen venösen Infusion des vorher gewonnenen Blut-Macrodex^R-Gemisches gestartet und bis etwa 30 Sekunden nach Injektionsende fortgeführt.

16) Nordmark-Werke GmbH, Hamburg

7) Gould Brush Instrument Systems Div., Cleveland, Ohio, U.S.A.

8) 3 M Company, St. Paul, Minn., U.S.A.

2.3 Organisation des Versuchsgutes

Insgesamt wurden 64 Versuche durchgeführt. Davon konnten sieben Experimente, die zur Messung des linksventrikulären arterioluminalen Shuntflusses durchgeführt wurden, wegen ungenügender Qualität der verwendeten Microspheres nicht verwertet werden, so daß 57 Versuche in die Auswertung eingehen.

VERSUCHSTYPUS			n
Metabolitbestimmungen sofort nach Herzentnahme			7
KONSERVIERUNG	nach 24 h:	Metabolit- und Wassergehaltsbestimmungen	14
	nach 12 h:	Flussumverteilung bei Variation d. Perfusionsdruckes	7
	Flussumverteilung in Abh. von der Konserv.-Zeit		10
	Wieder - belebung	orthotope Transplantation	3
		parabiotisches Präparat	10
Kontrollversuche :		orthotope Transplantation nicht-konservierter Herzen	3
Messung des linksventrikulären arterio- luminalen Shuntflusses in vivo			3

Tab. 4: Übersicht über das Versuchsgut

3. Auswertung

3.1 Regionale Flußmessungen mit Microspheres

Für die Auswertung dieser Versuchsreihe wurden spezielle FORTRAN IV Programmpakete entwickelt.

Bevor auf die Organisation dieser Programme eingegangen werden kann, sind einige Anmerkungen zur Theorie der Auswertung erforderlich.

3.1.1 Das "isotope overlapping"

Die korrigierte Integraldosis ist diejenige Dosis, die allein durch das für den betreffenden Kanal spezifische Isotop geliefert wird. Sie ergibt sich nach Korrektur um den zugehörigen Blindwert und nach Berücksichtigung des "isotope overlapping", d.h. nach Abzug der Dosis, die durch andere in den betreffenden Kanal einstrahlende Isotope erzeugt wird.

Dabei wäre grundsätzlich die Korrektur der Dosis in einer "Region of interest" sowohl gegenüber energetisch niedrigeren als auch gegenüber energetisch höheren Isotopen erforderlich. Abb. 6 veranschaulicht diesen Sachverhalt. Bei optimaler Einstellung der "Regions of interest" kann eine Situation wie in Abb. 6 A - Einstrahlung eines niederenergetischen Isotops in einen höherenergetischen Kanal - immer vermieden werden. Die Überlappung nach oben $(= (\text{Dosis ROI } 2) / (\text{Dosis ROI } 1))$ des Isotops 1) war bei der gewählten Zählereinstellung (s. Tab. 3, S. 24) stets kleiner als 10^{-3} . Ein Auswertungsverfahren, das diese minimale Einstrahlung nach oben berücksichtigt - also eine Matrizenrechnung - brächte keine zusätzliche Präzision. Die zufälligen Fehler (Zählstatistik, Microsphereverteilung) sind weit größer als der systematische Fehler, der bei Verwendung eines sequentiellen Subtraktionsverfahrens gemacht wird,

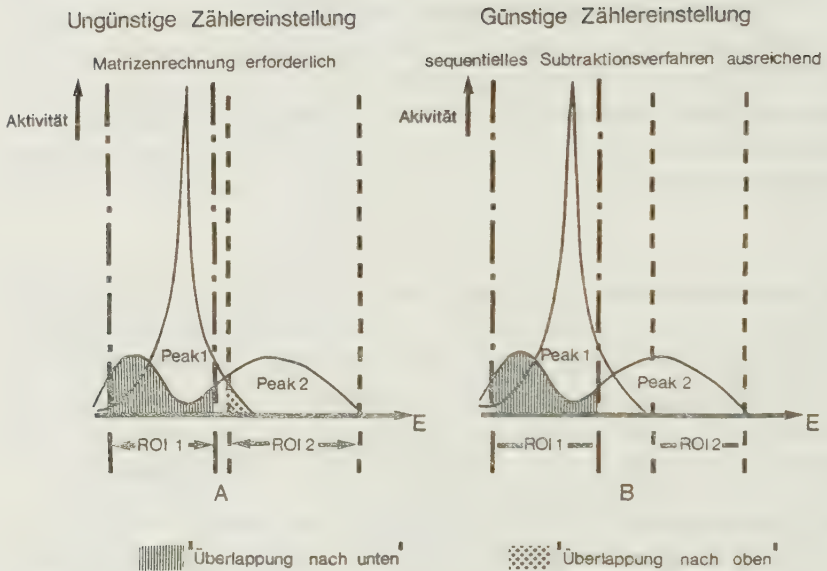


Abb. 6: "Isotope overlapping" - Vermeidung der Einstrahlung eines niederenergetischen Isotopes in eine höher-energetische "Region of interest" durch günstige Einstellung der Kanäle.

das die minimale Überlappung nach oben unberücksichtigt läßt. Die Zahl der Rechenoperationen wird im Vergleich zur Matrizenrechnung erheblich reduziert, so daß der numerische Fehler geringer gehalten werden kann.

Das Auswertungsverfahren läßt sich in folgendes Gleichungssystem fassen:

$$Sc = Sc^* - Bw(Sc)$$

$$Nb = Nb^* - Bw(Nb) - k_1 \times Sc$$

$$Sr = Sr^* - Bw(Sr) - k_2 \times Sc - k_3 \times Nb$$

$$Sn = Sn^* - Bw(Sn) - k_4 \times Sc - k_5 \times Nb - k_6 \times Sr$$

$$Ce = Ce^* - Bw(Ce) - k_7 \times Sc - k_8 \times Nb - k_9 \times Sr - k_{10} \times Sn$$

$$I = I^* - Bw(I) - k_{11} \times Sc - k_{12} \times Nb - k_{13} \times Sr - k_{14} \times Sn - k_{15} \times Ce$$

Dabei sind:

Sc^* , Nb^* , Sr^* , Sn^* , Ce^* , I^* die Integraldosen in den einzelnen Regions of interest.

$Bw(x)$ der jeweilige Blindwert im Kanal x .

k_i die Korrekturfaktoren für das "isotope overlapping"; auf eine explizite Herleitung wird verzichtet.

Sc , Nb , Sr , Sn , Ce , I die korrigierten Integraldosen.

3.1.2 Fehlermöglichkeiten

Statistische Schwankungen der Zufallsgröße "Spherezahl im einzelnen Myocardstück" können nicht durch lange Zählzeiten, d.h. hohe Countzahlen, ausgeglichen werden. Nach BUCKBERG et al (44), die eine nach Poisson verteilte Zufallsgröße voraussetzen, ergibt sich bei einer Spherezahl X im einzelnen Myocardstück unter Annahme eines Konfidenzniveaus von 95% eine Präzision a von: $1,96 \cdot \sqrt{X} = a \cdot X$. Bei Konservierungen und paravitalen Wiederbelebungen ergibt sich unter Annahme einer vierfachen Sicherheitsbreite (Shunting, transmurale Gradienten, unterschiedliche Stückgröße) eine Präzision von etwa 7% für das Einzelstück. Weniger günstig ist die Situation nach orthotoper Transplantation. Unter der Annahme, daß etwa 5% des Herzminutenvolumens in das Herz gelangen (113), berechnet sich

wiederum bei Annahme einer vierfachen Sicherheitsbreite die Präzision für das einzelne Myocardstück zu etwa 11%. Es muß betont werden, daß die angegebenen Präzisionen nur für die kleinsten Einheiten - für die einzelnen Myocardstücke - Bedeutung haben. Lediglich die Papillarmuskeln gehen als Einzelstücke in die Auswertung ein. Durch die "zusammenfassende Betrachtung" (s. 3.1.3) wird die Präzision erhöht. So darf man zum Beispiel bei den Schalen des linken Ventrikels eine Präzision von mindestens 2% bei Konservierung und parabiotischer Wiederbelebung und von mindestens 3% bei orthotoper Transplantation annehmen.

Die Zählausbeute N war so hoch, daß die prozentuale Standardabweichung p ($p = 100/\sqrt{N}$) in der Regel unter 1% lag. Bei der Bestimmung der Faktoren k_i zur Korrektur des "isotope overlapping" war p stets kleiner als 0,3%.

Eine fehlerhafte Korrektur des "isotope overlapping" kann dann stattfinden, wenn einmal ermittelte Werte k_i schematisch auf jede Versuchsauswertung übertragen werden. Dieser Gefahr wurde dadurch begegnet, daß die Korrekturfaktoren bei jedem Meßvorgang - also nach jeder Eichung - neu bestimmt wurden.

3.1.3 Bedeutung der Myocardstückindizierung für die Gesamtbetrachtung

Wie in 2.2.1.6 ausgeführt, ist jedes Myocardstück mit einem vierstelligen Index (Quadrupel) versehen. Die auf diese Weise entstehende hierarchische Baumstruktur erlaubt unter Benutzung der Rechnerprogramme neben der individuellen Betrachtung der Myocardstücke auch eine zusammenfassende Untersuchung größerer anatomisch definierter Einheiten ("Gesamtbetrachtung"). Dazu ist erforderlich, die für die größere Einheit kennzeichnenden

Stellen im Quadrupel mit den zugehörigen Ziffern zu besetzen und die übrigen Stellen des Quadrupels in ihrem Definitionsbereich zu variieren. Dies soll an einem Beispiel erläutert werden:

$$\begin{array}{cc} 1 & 1 \\ 2 & 1 \\ & 2 \end{array}$$
 bedeutet: endocardiale Schale des rechten Ventrikels.

Die erste und vierte Stelle sind fest, die zweite (Hälften) und dritte Stelle (Segmente) sind im Definitionsbereich des rechten Ventrikels variabel. In Abb. 4 (S.22) ist diese Einheit durch Rasterung besonders hervorgehoben. Analog können die übrigen ventrikulären Schalen mathematisch rekonstruiert werden. Diese Kombinationen werden als ENDO, MID, bzw. EPI bezeichnet. Weiterhin ist eine zusammenfassende Betrachtung möglich des linken und rechten Ventrikels, sowie der basalen, mittleren und apikalen Scheiben des linken Ventrikels. Die Papillarmuskeln werden bei den "Gesamtbetrachtungen" nur den jeweiligen Ventrikeln zugeordnet, nicht jedoch dem ENDO, einer bestimmten Scheibe und einem bestimmten Segment.

3.1.4 Berechnung der regionalen Perfusionsgrößen

Bei Gültigkeit der in 5.1.4 diskutierten Voraussetzungen sind zur Berechnung der absoluten und relativen Perfusionsgrößen folgende Meßwerte erforderlich:

c_i : korrigierte Integraldosis eines bestimmten Isotops im Myocardstück i

w_i : Masse des Myocardstücks i

Q : Fluß in der arteriellen Zuleitung bei Konservierung (= totaler Perfusatfluß, Q , s. Abb. 1)

Abgeleitete Größen:

$\sum c_i$: Gesamtaktivität eines bestimmten Isotops im Myocard

$\sum w_i$: Gesamtmasse des Myocards

Als Maß für die regionale Gewebssperfusion kann die absolute Depositionsdichte d_i angesehen werden, wobei gilt: $d_i = c_i/w_i$. Die Normierung dieser Größe durch Division mit $\sum c_i / \sum w_i$ liefert die regionale relative Gewebssperfusion r_i :

$$r_i = \frac{c_i}{w_i} \times \frac{\sum w_i}{\sum c_i} \quad (\text{I})$$

r_i ist eine dimensionslose Zahl. Die mittlere regionale relative Gewebssperfusion hat den Wert 1. Im folgenden wird diese Größe "regionaler relativer Fluß" genannt. Die obige Gleichung zur Berechnung der regionalen Gewebssperfusion ist für Konservierung, parabiologische Wiederbelebung und Transplantation gültig.

Zur Berechnung der absoluten, regionalen Gewebssperfusion, a_i , bei Konservierung und parabiologischer Wiederbelebung ist die reference-sample-Methode nicht anwendbar. Statt dessen läßt sich a_i berechnen zu:

$$a_i = \frac{c_i}{w_i} \times \frac{(Q - Q_s)}{\sum c_i} \quad (\text{II})$$

Die Nichtberücksichtigung des Shuntflusses Q_s würde zu einer Überschätzung von a_i führen. Wegen der methodischen Schwierigkeiten, den Shuntfluß während Konservierung exakt zu quantifizieren, können die in der Auswertung angegebenen absoluten Flüsse nur als Näherungswerte angesehen werden.

Das Schwergewicht der Ergebnisdarstellung liegt in der Beschreibung der Änderungen in der relativen Flußverteilung, die von einem Shuntfluß unbeeinflusst bleibt. Die bevorzugte Verwendung des relativen Flusses gründet sich auch darauf, daß diese Größe das Phänomen der Umverteilung besser zu beschreiben in

der Lage ist, weil die Überlagerung durch die absolute, ödembedingte Flußabnahme wegfällt.

Um transmurale Flußdifferenzen in den Ventrikeln zu erfassen, wird der Gradient G berechnet als:

$$G = \begin{cases} X - 1 & \text{für } Q_{\text{ENDO}} \geq Q_{\text{EPI}} \\ 1 - 1/X & \text{für } Q_{\text{ENDO}} < Q_{\text{EPI}} \end{cases} \quad X = \frac{Q_{\text{ENDO}}}{Q_{\text{EPI}}}$$

Die Gradientendarstellung hat gegenüber dem bloßen endocardial-epicardialen Flußverhältnis den Vorteil der Symmetrie.

3.1.5 Organisation des FORTRAN-Programmpaketes (312)

Als Rechnersystem diente eine PDP 11/10⁴⁴ (Betriebssystem RT 11). Zur Einheit gehörten ferner der Massenspeicher Floppy Disc RX 01, das Datensichtgerät VT 55 und als Ausgabegerät der Matrixdrucker LA 36.

Im Dialogverkehr wurden die folgenden Funktionen realisiert:

1. INPUT

Eingabe der im Gammaskpektrometer bestimmten Counts und des Gewichtes der Myocardstücke. Die Eingabe kann manuell oder über Lochstreifen erfolgen. Die Identifizierung der Proben erfolgt über die in 2.2.1.6 beschriebene hierarchische Baumstruktur.

2. DELET

Durch Angabe des entsprechenden Index können fehlerhafte Eingaben korrigiert werden.

3. LIST

Ausgabe eines Listings der Rohdaten auf Lineprinter.

4. STORE

Abspeichern der Rohdaten auf Floppy Disc. Die Speicherorganisation erfolgt entsprechend des bei INPUT definierten Schlüssels.

44) Digital Equipment Corporation, Maynard, Mass., U.S.A.

5. READ

Lesen eines Files von Rohdaten.

6. CORR

Blindwertelimination und Korrektur des "isotope overlapping" nach dem sequentiellen Subtraktionsverfahren.

7. RESU

Abspeichern der korrigierten Daten für die Gesamtbetrachtung.

8. CONS

Berechnung der relativen Depositionsdichte (s. Gleichung I) und des absoluten Flusses zu jedem Myocardstück bei vorgegebenem totalen Perfusatfluß, Q (s. Gleichung II).

9. TRANS

Bestimmung der absoluten regionalen Myocarddurchblutung mit Hilfe der reference-sample-Methode. Diese Möglichkeit fand im Rahmen der vorliegenden Arbeit keine Anwendung.

10. SUM

Durchführung von Gesamtbetrachtungen.

Durch den modularen Aufbau kann der Eingabeteil ohne großen Aufwand auf eine beliebige Versuchsanordnung zugeschnitten werden.

CONSOLE TERMINAL LA36 IN PROCESS (DYNAMICALLY)

POWER-FAIL ROUTIENE RESIDENT

XX

4 READ

30

KONSERVIERUNG BEI VARIABLEM PERFUSIONSDRUCK 5.10.1978

DATA READ COMPLETE

五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八、十九、二十、二十一、二十二、二十三、二十四、二十五、二十六、二十七、二十八、二十九、三十、三十一、三十二、三十三、三十四、三十五、三十六、三十七、三十八、三十九、四十、四十一、四十二、四十三、四十四、四十五、四十六、四十七、四十八、四十九、五十、五十一、五十二、五十三、五十四、五十五、五十六、五十七、五十八、五十九、六十、六十一、六十二、六十三、六十四、六十五、六十六、六十七、六十八、六十九、七十、七十一、七十二、七十三、七十四、七十五、七十六、七十七、七十八、七十九、八十、八十一、八十二、八十三、八十四、八十五、八十六、八十七、八十八、八十九、九十、九十一、九十二、九十三、九十四、九十五、九十六、九十七、九十八、九十九、一百。

ENTER
#LIST

[illegible]

1	1	1	1	14	11287.00
1	1	1	2	15	16619.00
1	1	1	3	22	23682.00
1	1	2	1	12	7192.000
1	1	2	2	22	18310.00
1	1	2	3	30	30459.00
1	1	3	1	10	5975.000
1	1	3	2	15	10395.00
1	1	3	3	28	27017.00
1	1	4	1	12	8603.000
1	1	4	2	20	20789.00
1	1	4	3	24	32242.00
1	2	1	1	12	9901.000
1	2	1	2	22	2336.000
1	2	1	3	21	28765.00
1	2	2	1	24	21388.00
1	2	2	2	21	24182.00
1	2	2	3	23	35350.00
1	2	3	1	13	9473.000
1	2	3	2	25	26424.00
1	2	3	3	14	19576.00
1	2	4	1	15	20195.00
1	2	4	2	38	49829.00
1	2	4	3	23	45185.00
1	3	1	1	15	15155.00
1	3	1	2	13	16663.00
1	3	1	3	20	31871.00
1	3	2	1	11	11271.00
1	3	2	2	22	27474.00
1	3	2	3	24	34320.00
1	3	3	1	17	12900.00
1	3	3	2	18	18625.00
1	3	3	3	28	37578.00
1	3	4	1	12	17703.00
1	3	4	2	17	25377.00
1	3	4	3	14	29744.00
2	1	1	1	25	35045.00
2	1	1	2	38	47692.00
2	1	2	1	25	32581.00
2	1	2	2	42	42639.00
2	2	1	1	31	43510.00
2	2	1	2	20	30323.00
2	2	2	1	24	36335.00
2	2	2	2	25	33314.00
2	3	1	1	115	31632.00
2	3	2	1	34	15731.00
3	3	1	1	61	26529.00

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

1	1	1	14	17814.00
1	1	1	15	25289.00
1	1	1	3	32777.00
1	1	2	12	10866.00
1	1	2	22	30807.00
1	1	2	3	48871.00
1	1	3	1	9052.00
1	1	3	2	14650.00
1	1	3	3	40003.00
1	1	4	1	12682.00
1	1	4	2	29597.00
2	2	2	3	2244.00
2	2	2	1	19497.00
2	2	2	2	35812.00
2	2	3	1	40084.00
2	2	2	1	35297.00
2	2	2	2	38729.00
2	2	3	3	52586.00
2	2	3	1	14545.00
2	2	3	2	37308.00
2	2	3	3	25994.00
2	2	4	1	28465.00
2	2	4	2	70991.00
2	2	4	3	58273.00
3	3	1	1	24115.00
3	3	1	2	26847.00
3	3	1	3	45144.00
3	3	2	1	18570.00
3	3	2	2	43682.00
3	3	2	3	51136.00
3	3	3	1	17
3	3	3	2	18
3	3	3	3	28951.00
3	3	3	3	29
3	3	4	1	12
3	3	4	2	17
3	3	4	3	36975.00
2	1	1	1	40272.00
2	1	1	2	37
2	1	1	2	38
2	1	2	1	25
2	1	2	2	35
2	1	2	2	42
2	1	2	2	25
2	1	2	2	42
2	1	2	2	31
2	1	2	2	34
2	1	2	2	34
2	1	2	2	25
3	3	1	1	115
3	3	2	1	3
3	3	2	1	61
3	3	3	1	34
3	3	3	1	26988.00

PAPILLARMUSKEL

28	27798.00
6	21438.00

ISOTOP-3

1	1	1	1	14	24419.00
1	1	1	2	15	33099.00
1	1	1	3	22	42353.00
1	1	2	1	12	15715.00
1	1	2	2	22	43385.00
1	1	2	3	30	64387.00
1	1	3	1	10	12902.00
1	1	3	2	15	21089.00
1	1	3	3	28	53589.00
1	1	4	1	12	18086.00
1	1	4	2	20	40703.00
1	1	4	3	24	58565.00
1	2	1	1	12	19697.00
1	2	1	2	20	46106.00
1	2	1	3	21	49358.00
1	2	2	1	24	47745.00
1	2	2	2	21	51446.00
1	2	2	3	23	64440.00
1	2	3	1	13	20085.00
1	2	3	2	25	48900.00
1	2	3	3	14	32875.00
1	2	4	1	15	36837.00
1	2	4	2	38	90801.00
1	2	4	3	23	71702.00
1	3	1	1	15	32478.00
1	3	1	2	13	34336.00
1	3	1	3	20	58542.00
1	3	2	1	11	25509.00
1	3	2	2	22	57574.00
1	3	2	3	24	64113.00
1	3	3	1	17	27231.00
1	3	3	2	18	38169.00
1	3	3	3	28	68538.00
1	3	4	1	12	36246.00
1	3	4	2	17	46193.00
1	3	4	3	14	50241.00
2	1	1	1	25	45254.00
2	1	1	2	38	69149.00
2	1	1	3	25	51332.00
2	1	2	1	42	69343.00
2	1	2	2	31	81455.00
2	1	2	3	28	56361.00
2	2	1	1	24	58675.00
2	2	2	1	25	55142.00
3	1	1	1	115	64607.00
3	2	1	1	34	26984.00
3	3	1	1	61	34757.00

ISOTOP-4

1	1	1	1	14	37058.00
1	1	1	2	15	45096.00
1	1	1	3	22	54577.00
1	1	2	1	12	24818.00
1	1	2	2	22	61911.00
1	1	2	3	30	82659.00
1	1	3	1	10	21674.00
1	1	3	2	15	32221.00
1	1	3	3	28	72481.00
1	1	4	1	12	27512.00
1	1	4	2	20	55995.00
1	1	4	3	24	74368.00
1	2	1	1	12	30257.00
1	2	1	2	20	62931.00
1	2	1	3	21	62662.00
1	2	2	1	24	67101.00
1	2	2	2	21	66684.00
1	2	2	3	23	79203.00
1	2	3	1	13	29465.00
1	2	3	2	25	68858.00
1	2	3	3	14	43856.00
1	2	4	1	15	47756.00
1	2	4	2	38	113641.0
1	2	4	3	23	82634.00
1	3	1	1	15	48429.00
1	3	1	2	13	46315.00
1	3	1	3	20	67101.00
1	3	2	1	11	36829.00
1	3	2	2	22	78196.00
1	3	2	3	24	77366.00
1	3	3	1	17	41927.00
1	3	3	2	18	55342.00
1	3	3	3	28	87560.00
1	3	4	1	12	48818.00
1	3	4	2	17	61684.00
1	3	4	3	14	61799.00
2	1	1	1	25	54942.00
2	1	1	2	38	85440.00
2	1	1	3	25	64131.00
2	1	2	1	42	89587.00
2	1	2	2	31	96812.00
2	1	2	3	28	66188.00
2	2	1	1	24	71376.00
2	2	2	1	25	67246.00
3	1	1	1	115	97710.00
3	2	1	1	34	36002.00
3	3	1	1	61	50484.00

PAPILLARMUSKEL

28 39063.00
6 27096.00

PAPILLARMUSKEL

28 57955.00
6 30997.00

ENTER COMMAND

#CORR

BLINDWERTE: JUD, ZN, SR, CE, SC
BLINDWERT(1)=130.

BLINDWERT(2)=147.

BLINDWERT(3)=174.

BLINDWERT(4)=179.

& KORREKTURFAKTOREN

0.4462, 0.3941, 0.0719, 0.1477, 0.1029, 0.0967

ENTER COMMAND

#RESU

FILENAME UND DRIVE FUER RESULTFILE

DX1:FTNT*.DAT

#FTN30.DAT

3.1.6 Statistische Methoden (199, 304)

Zur statistischen Auswertung der Gesamtbetrachtungen diente der programmierbare Tischrechner HP 9830⁴⁵, sowie der zugehörige XY-Plotter (Typ 9862 A)

A. Konservierung unter optimierten Bedingungen

1. Verhalten einer Region im Laufe der Konservierung:
Varianzanalyse (Einfachklassifikation).

Bei signifikantem F-Wert: Mittelwertvergleiche nach der Methode der Kontraste.

2. Regionale Perfusionsunterschiede zu einer bestimmten Zeit:
Blockvarianzanalyse.

Bei signifikantem Ergebnis: gepaarte t-Teste mit Berichtigung der t-Werte nach der Bonferroni-Ungleichung.

B. Flußumverteilung in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck

1. Verhalten einer Region bei verschiedenen Druckstufen:
Entsprechend A-1
2. Regionale Perfusionsunterschiede bei einer Druckstufe:
Entsprechend A-2

C. Parabiologische Wiederbelebung

1. Verhalten einer Region während Wiederbelebung im Vergleich zum Zustand nach 24 Stunden Konservierung:
Entsprechend A-1
2. Regionale Perfusionsunterschiede nach einer bestimmten Wiederbelebenszeit:
Entsprechend A-2

D. Vergleich: Regionale Myocarddurchblutung im konservierten und nicht-konservierten Herzen nach orthotoper Transplantation:

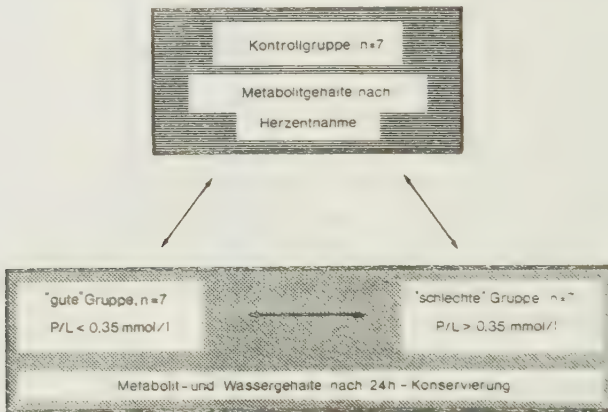
Zweiseitiger U-Test. Wegen der geringen Fallzahl sind parametrische Verfahren nicht anwendbar.

45) Hewlett-Packard Co., Loveland, Col., U.S.A.

3.2 Metabolit- und Wassergehaltsbestimmungen

3.2.1 Gruppeneinteilung

Da die Lactatkonzentration im Perfusat ein prognostischer Parameter für den Konservierungserfolg ist (365), wurde ein Pooling der Konservierungen anhand des Perfusat-Lactat-Spiegels (P/L) nach 24 h Konservierungszeit vorgenommen.



3.2.2 Statistische Methoden (199, 304)

Da für jede Region Doppelbestimmungen durchgeführt wurden, erfolgte zunächst Mittelwertbildung. Die Mittelwerte jeder Region eines Versuches gingen in die weitere statistische Aufarbeitung ein.

In Übereinstimmung mit GRIGGS et al (136) mußte festgestellt werden, daß die Metabolitkonzentrationen nicht normalverteilt waren. Daher wurden ausschließlich nicht-parametrische Testverfahren verwendet.

Regionale Unterschiede innerhalb einer Gruppe:

Friedman-Test. Bei Signifikanz: Wilcoxon Paardifferenzen Test.

Regionale Unterschiede zwischen den Gruppen:

Kruskal-Wallis-Test. Bei Signifikanz: Mann-Whitney-Test.

3.3 Linksventrikulärer arterioluminaler Shuntfluß in vivo

Der prozentuale Anteil p des arterioluminalen Shuntflusses am Gesamtfluß im Stromgebiet des Ramus circumflexus berechnet sich zu:

$$p = \frac{\sum c_i \cdot \frac{CO}{RS}}{m \cdot s} \cdot 100 \%$$

dabei ist:

$\sum c_i$: Gesamtaktivität im reference sample nach Bereinigung um den Blindwert (counts).

CO : Cardiac Output (ml/min).

RS : Fluß im reference sample (ml/min).

m : injizierte Menge der Microspherelösung (µl)

s : spezifische Aktivität der Microspherelösung (counts/µl).

4. E r g e b n i s s e

4.1 Testung des FORTRAN-Programmpaketes

Das FORTRAN-Programmpaket wurde Testprogrammen unterworfen, um seine Reliabilität und Validität zu überprüfen.

Die regionalen Flußgrößen bei Injektion zweier Sphere-Spezies im 10-Sekunden-Abstand zeigen sowohl bei der "individuellen Betrachtung", als auch bei der "Gesamtbetrachtung" im Rahmen der nach 3.1.2 zu erwartenden Schwankungen Übereinstimmung.

"Individuelle Untersuchung" bei Injektion von Spheres im 10 Sek.-

SCHLUESSEL=1141

Abstand

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

ENTER COMMAND
#CONS

ISOTOP-1	RELFLOW=	1.270268	ABSFLOW=	1.267891
ISOTOP-2	RELFLOW=	1.286360	ABSFLOW=	1.283952

ANZ. ISOTOPE BEI KONS.

2

SCHLUESSEL=1142

FLOW(1)=10J.

ISOTOP-1	RELFLOW=	1.066043	ABSFLOW=	1.064068
ISOTOP-2	RELFLOW=	1.059910	ABSFLOW=	1.057627

FLOW(2)=16J.

SCHLUESSEL=1111

SCHLUESSEL=1143

ISOTOP-1	RELFLOW=	1.100985	ABSFLOW=	1.098925	ISOTOP-1	RELFLOW=	0.9124107	ABSFLOW=	0.9107031
ISOTOP-2	RELFLOW=	1.153921	ABSFLOW=	1.151762	ISOTOP-2	RELFLOW=	0.9402885	ABSFLOW=	0.9385287

SCHLUESSEL=1112

SCHLUESSEL=1211

ISOTOP-1	RELFLOW=	1.191390	ABSFLOW=	1.189160	ISOTOP-1	RELFLOW=	1.606235	ABSFLOW=	1.603229
ISOTOP-2	RELFLOW=	1.186529	ABSFLOW=	1.184308	ISOTOP-2	RELFLOW=	1.666330	ABSFLOW=	1.663212

SCHLUESSEL=1113

SCHLUESSEL=1212

ISOTOP-1	RELFLOW=	1.488281	ABSFLOW=	1.485496	ISOTOP-1	RELFLOW=	1.363483	ABSFLOW=	1.360931
ISOTOP-2	RELFLOW=	1.451976	ABSFLOW=	1.449258	ISOTOP-2	RELFLOW=	1.346406	ABSFLOW=	1.343887

SCHLUESSEL=1121

SCHLUESSEL=1213

ISOTOP-1	RELFLOW=	1.244795	ABSFLOW=	1.242465	ISOTOP-1	RELFLOW=	1.218038	ABSFLOW=	1.215758
ISOTOP-2	RELFLOW=	1.240181	ABSFLOW=	1.237860	ISOTOP-2	RELFLOW=	1.250896	ABSFLOW=	1.248555

SCHLUESSEL=1122

SCHLUESSEL=1221

ISOTOP-1	RELFLOW=	1.030723	ABSFLOW=	1.028794	ISOTOP-1	RELFLOW=	1.557863	ABSFLOW=	1.554948
ISOTOP-2	RELFLOW=	0.9997219	ABSFLOW=	0.9978510	ISOTOP-2	RELFLOW=	1.531861	ABSFLOW=	1.528995

SCHLUESSEL=1123

SCHLUESSEL=1222

ISOTOP-1	RELFLOW=	0.6664349	ABSFLOW=	0.6651878	ISOTOP-1	RELFLOW=	1.240073	ABSFLOW=	1.237752
ISOTOP-2	RELFLOW=	0.6487257	ABSFLOW=	0.6475117	ISOTOP-2	RELFLOW=	1.196733	ABSFLOW=	1.194493

SCHLUESSEL=1131

SCHLUESSEL=1223

ISOTOP-1	RELFLOW=	1.363801	ABSFLOW=	1.361249	ISOTOP-1	RELFLOW=	0.7317452	ABSFLOW=	0.7303757
ISOTOP-2	RELFLOW=	1.299046	ABSFLOW=	1.296615	ISOTOP-2	RELFLOW=	0.7005832	ABSFLOW=	0.6992720

SCHLUESSEL=1132

SCHLUESSEL=1231

ISOTOP-1	RELFLOW=	1.041782	ABSFLOW=	1.039833	ISOTOP-1	RELFLOW=	1.276452	ABSFLOW=	1.274063
ISOTOP-2	RELFLOW=	1.005114	ABSFLOW=	1.003233	ISOTOP-2	RELFLOW=	1.285066	ABSFLOW=	1.282662

SCHLUESSEL=1133

SCHLUESSEL=1232

ISOTOP-1	RELFLOW=	0.6496322	ABSFLOW=	0.6484165	ISOTOP-1	RELFLOW=	1.052979	ABSFLOW=	1.051008
ISOTOP-2	RELFLOW=	0.6276767	ABSFLOW=	0.6265020	ISOTOP-2	RELFLOW=	1.052934	ABSFLOW=	1.050964

SCHLUESSEL=1233

ISOTOP-1 RELFLOW= 0.7611400
ISOTOP-2 RELFLOW= 0.7484159

ABSFLOW= 0.7597354
ABSFLOW= 0.7469778

SCHLUESSEL=1332

ISOTOP-1 RELFLOW= 0.9293659
ISOTOP-2 RELFLOW= 0.9501605

ABSFLOW= 0.9276267
ABSFLOW= 0.9483827

SCHLUESSEL=1241

ISOTOP-1 RELFLOW= 1.751826
ISOTOP-2 RELFLOW= 1.020996

ABSFLOW= 1.748547
ABSFLOW= 1.317502

SCHLUESSEL=1333

ISOTOP-1 RELFLOW= 0.7285118
ISOTOP-2 RELFLOW= 0.8179478

ABSFLOW= 0.7271484
ABSFLOW= 0.8164370

SCHLUESSEL=1242

ISOTOP-1 RELFLOW= 1.452358
ISOTOP-2 RELFLOW= 1.439487

ABSFLOW= 1.449640
ABSFLOW= 1.434993

SCHLUESSEL=1341

ISOTOP-1 RELFLOW= 1.311735
ISOTOP-2 RELFLOW= 1.342354

ABSFLOW= 1.309280
ABSFLOW= 1.339842

SCHLUESSEL=1243

ISOTOP-1 RELFLOW= 1.159932
ISOTOP-2 RELFLOW= 1.185433

ABSFLOW= 1.157761
ABSFLOW= 1.183213

SCHLUESSEL=1342

ISOTOP-1 RELFLOW= 0.7747200
ISOTOP-2 RELFLOW= 0.7726265

ABSFLOW= 0.7732701
ABSFLOW= 0.7711804

SCHLUESSEL=1311

ISOTOP-1 RELFLOW= 1.114664
ISOTOP-2 RELFLOW= 1.135899

ABSFLOW= 1.112578
ABSFLOW= 1.133774

SCHLUESSEL=1343

ISOTOP-1 RELFLOW= 0.8987709
ISOTOP-2 RELFLOW= 0.9173568

ABSFLOW= 0.8970889
ABSFLOW= 0.9156401

SCHLUESSEL=1312

ISOTOP-1 RELFLOW= 0.9444183
ISOTOP-2 RELFLOW= 0.9396925

ABSFLOW= 0.9426507
ABSFLOW= 0.9379338

SCHLUESSEL=2111

ISOTOP-1 RELFLOW= 1.035824
ISOTOP-2 RELFLOW= 1.003367

ABSFLOW= 1.033885
ABSFLOW= 1.001489

SCHLUESSEL=1313

ISOTOP-1 RELFLOW= 0.8047774
ISOTOP-2 RELFLOW= 0.8542113

ABSFLOW= 0.8032713
ABSFLOW= 0.8526126

SCHLUESSEL=2112

ISOTOP-1 RELFLOW= 0.7268447
ISOTOP-2 RELFLOW= 0.7033405

ABSFLOW= 0.7254645
ABSFLOW= 0.7020242

SCHLUESSEL=1321

ISOTOP-1 RELFLOW= 1.422706
ISOTOP-2 RELFLOW= 1.512388

ABSFLOW= 1.420044
ABSFLOW= 1.509558

SCHLUESSEL=2121

ISOTOP-1 RELFLOW= 1.079192
ISOTOP-2 RELFLOW= 1.102048

ABSFLOW= 1.077173
ABSFLOW= 1.099986

SCHLUESSEL=1322

ISOTOP-1 RELFLOW= 0.9584298
ISOTOP-2 RELFLOW= 0.9865296

ABSFLOW= 0.9566360
ABSFLOW= 0.9846833

SCHLUESSEL=2122

ISOTOP-1 RELFLOW= 0.6984539
ISOTOP-2 RELFLOW= 0.6858500

ABSFLOW= 0.6971467
ABSFLOW= 0.6845644

SCHLUESSEL=1323

ISOTOP-1 RELFLOW= 0.7104044
ISOTOP-2 RELFLOW= 0.7543508

ABSFLOW= 0.7090751
ABSFLOW= 0.7549153

SCHLUESSEL=2211

ISOTOP-1 RELFLOW= 1.164478
ISOTOP-2 RELFLOW= 1.219681

ABSFLOW= 1.162299
ABSFLOW= 1.217398

SCHLUESSEL=1331

ISOTOP-1 RELFLOW= 1.424129
ISOTOP-2 RELFLOW= 1.419697

ABSFLOW= 1.421464
ABSFLOW= 1.417040

SCHLUESSEL=2212

ISOTOP-1 RELFLOW= 0.8430375
ISOTOP-2 RELFLOW= 0.8588625

ABSFLOW= 0.8414598
ABSFLOW= 0.8572532

SCHLUESSEL=2221

ISOTOP-1	RELFLOW=	1.363901	ABSFLOW=	1.361349
ISOTOP-2	RELFLOW=	1.407503	ABSFLOW=	1.404869

SCHLUESSEL=2222

ISOTOP-1	RELFLOW=	0.8484598	ABSFLOW=	0.8448720
ISOTOP-2	RELFLOW=	0.8342152	ABSFLOW=	0.8326539

SCHLUESSEL=3111

ISOTOP-1	RELFLOW=	0.4121411	ABSFLOW=	0.4113698
ISOTOP-2	RELFLOW=	0.4000289	ABSFLOW=	0.3992802

SCHLUESSEL=3211

ISOTOP-1	RELFLOW=	0.3151887	ABSFLOW=	0.3145988
ISOTOP-2	RELFLOW=	0.3198474	ABSFLOW=	0.3192490

SCHLUESSEL=3311

ISOTOP-1	RELFLOW=	0.3863541	ABSFLOW=	0.3856311
ISOTOP-2	RELFLOW=	0.3972261	ABSFLOW=	0.3964827

PAPILLARMUSKEL

ISOTOP-1	RELFLOW=	1.612717	ABSFLOW=	1.609698
ISOTOP-1	RELFLOW=	1.375200	ABSFLOW=	1.372627
ISOTOP-2	RELFLOW=	1.671289	ABSFLOW=	1.668161
ISOTOP-2	RELFLOW=	1.446284	ABSFLOW=	1.443577

Die absoluten Flüsse (ABSFLOW) haben die Dimension
ml/(min. x g)

" Gesamtbetrachtung " bei Injektion von Spheres im
10 - Sekunden - Abstand

1. LINKER VENTRIKEL

1.1 GESAMTBETRACHTUNG

MASSENANTEIL-LV: 62.82 %

	1.INJ.	2.INJ.
FLOWANTEIL	69.50	69.39
REL. FLOW	1.11	1.10
ABS. FLOW	0.55	0.55
PROZENTUALE ABNAHME	0.00	-0.16

1.2 APIKAL-BASALE BETRACHTUNG

	1.INJ.	2.INJ.
OBERE SCHEIBE (RELFLOW)	1.05	1.03
MITTLERE SCHEIBE (RELFLOW)	1.21	1.21
UNTERE SCHEIBE (RELFLOW)	0.92	0.95

1.3 ENTWICKLUNG EINES ENDOCARDIAL-EPICARDIALEN GRADIENTEN

RELFLWS:

	1.INJ.	2.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	1.35	1.36
MITTLERE SCHALE	1.14	1.13
EPICARDIALE SCHALE	0.89	0.89
GRADIENT	0.52	0.52

ABSOLUTE FLOWS:

	1.INJ.	2.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	0.67	0.68
MITTLERE SCHALE	0.57	0.56
EPICARDIALE SCHALE	0.44	0.45
PROZENT. ABNAHME (ENDO)	0.00	0.89
PROZENT. ABNAHME (EPI)	0.00	0.53

2. RECHTER VENTRIKEL

2.1 GESAMTBETRACHTUNG

MASSENANTEIL-RV: 27.51 %

	1.INJ.	2.INJ.
	-----	-----
FLOWANTEIL	26.81	26.91
REL. FLOW	0.97	0.98
ABS. FLOW	0.49	0.49
PROZENTUALE ABNAHME	0.00	0.39

2.2 ENTWICKLUNG EINES ENDOCARDIAL-EPICARDIALEN GRADIENTEN

REFLOWS:

	1.INJ.	2.INJ.
	-----	-----
ENDOCARDIALE SCHALE	1.12	1.13
EPICARDIALE SCHALE	0.79	0.78
GRADIENT	0.42	0.44

ABSOLUTE FLOWS:

	1.INJ.	2.INJ.
	-----	-----
ENDOCARDIALE SCHALE	0.56	0.56
EPICARDIALE SCHALE	0.39	0.39
PROZENT. ABNAHME (ENDO)	0.00	0.66
PROZENT. ABNAHME (EPI)	0.00	-0.90

Die absoluten Flüsse haben die Dimension ml/(min. x g)

4.2 Konservierung

4.2.1 "Non trapping of microspheres"

Die Radioaktivität im quantitativ abgeleiteten Coronarsinus-perfusat betrug zu jeder Konservierungszeit und bei jedem der geprüften Perfusionsdrucke weniger als 1% der Radioaktivität im Herzen.

Mit den in 2.2.1.1 beschriebenen Methoden konnten als Shuntfraktion durchschnittlich 25% (5 bis 45%) der Radioaktivität im Herzen nachgewiesen werden. Dabei war eine systematische Änderung der Shuntfraktion am Gesamtfluß weder in Abhängigkeit von der Konservierungszeit noch in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck zu erkennen.

Zur Berechnung des absoluten Perfusionsflusses a_1 bei Konservierungen nach Gleichung II (S. 36) wird daher angenommen:

$Q_s = 0,2 \cdot Q$. Die sich ergebenden Werte a_1 sind Näherungswerte, da nicht angenommen werden kann, daß mit den in 2.2.1.1 dargestellten Methoden alle nicht im Kapillarbett arretierten Spheres erfaßt werden konnten.

4.2.2 Konservierung unter optimierten Bedingungen

4.2.2.1 Flußumverteilung in Abhängigkeit von der Konservierungszeit

Der totale Perfusatfluß Q (s. Abb.1) fiel in 24 Stunden um 41% ab. Die Abnahme erfolgte mit gleichförmiger Geschwindigkeit. Die Beobachtung der Druck-Flußkurve vor und nach Microsphereinjektion zeigte, daß durch die multiple Embolisierung keine meßbare Beeinflussung der Perfusionsgrößen verursacht wurde.

Tabelle 5 : Regionaler relativer Fluß während Konservierung unter optimierten Bedingungen für 24 h und während Wiederbelebung für 40 Minuten im parabolischen Präparat

R e g i o n	Konservierungszeit (Stunden)					Wiederbelebungszeit (Minuten)			
	0.5 n = 8	2 n = 7	8 n = 9	24 n = 20		6 n = 10	12 n = 9	20 n = 10	40 n = 9
Vorhöfe	0.33 ± 0.14	0.35 ± 0.10	0.37 ± 0.16	0.33 ± 0.13		0.43 ± 0.24	0.40 ± 0.16	0.38 ± 0.19	0.46 ± 0.27
Linker Ventrikel									
Gesamt	1.19 ± 0.05	1.16 ± 0.05	1.13 ± 0.03	1.04 ± 0.12		1.04 ± 0.08	1.05 ± 0.06	1.07 ± 0.08	1.08 ± 0.09
Papillarmuskel	1.01 ± 0.48	0.42 ± 0.32	0.42 ± 0.18	0.43 ± 0.16		0.79 ± 0.19	0.90 ± 0.24	1.04 ± 0.37	1.13 ± 0.35
ENDO	1.34 ± 0.16	1.05 ± 0.29	1.00 ± 0.12	0.82 ± 0.22		0.91 ± 0.17	1.03 ± 0.16	1.06 ± 0.14	1.23 ± 0.18
MID	1.22 ± 0.04	1.22 ± 0.04	1.18 ± 0.05	1.03 ± 0.17		1.01 ± 0.12	1.03 ± 0.10	1.05 ± 0.12	1.04 ± 0.12
EPI	1.07 ± 0.11	1.20 ± 0.10	1.21 ± 0.08	1.27 ± 0.11		1.19 ± 0.15	1.11 ± 0.16	1.10 ± 0.16	1.02 ± 0.11
Rechter Ventrikel									
Gesamt	0.84 ± 0.09	0.89 ± 0.11	0.97 ± 0.10	1.26 ± 0.27		1.16 ± 0.14	1.16 ± 0.10	1.08 ± 0.17	1.03 ± 0.19
ENDO	0.94 ± 0.10	0.99 ± 0.16	1.10 ± 0.16	1.43 ± 0.30		1.24 ± 0.19	1.27 ± 0.13	1.12 ± 0.23	1.06 ± 0.21
EPI	0.75 ± 0.10	0.80 ± 0.12	0.86 ± 0.17	1.14 ± 0.17		1.10 ± 0.10	1.07 ± 0.12	1.05 ± 0.15	0.99 ± 0.14

*Signifikante ($P < 0,01$) Abnahme (bzw. Zunahme) verglichen mit dem Wert nach 24 Stunden Konservierung.

Alle Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung

Anhang zu Tab. 5: Umrechnung

Relativer Fluß (RF)—Absoluter Fluß (AF)
während Konservierung unter optimierten
Bedingungen.

Kons.-Zeit

30 min		AF=0,34 ml/(min x g)
2 h		AF=0,31 ml/(min x g)
8 h	RF=1 entspricht	AF=0,25 ml/(min x g)
24 h		AF=0,20 ml/(min x g)

Beispiel:

Absoluter Fluß zu ENDO (RV) nach 8 Stunden Konservierung:
AF=0,25x1,1=0,28 ml/(min x g)

Für den absoluten Fluß gelten die in 4.2.1 gemachten Einschränkungen.

Die Messung der regionalen Gewebssperfusion ergab, daß die Widerstandszunahme das Myocard regional unterschiedlich betraf. Die regionalen relativen Flüsse sind in Tab. 5 dargestellt, in der auch die statistische Analyse des Verhaltens jeder Region im Laufe der Konservierung integriert ist (Längsschnittbetrachtung). Die Kinetik der Umverteilungsvorgänge ist in Abb. 7 veranschaulicht.

Während der Konservierung fand eine Umverteilung zwischen dem linken und rechten Ventrikel zuungunsten des linken Ventrikels statt. Diese Veränderung verlief gleichmäßig progredient, ein Plateau oder eine Phase besonderer Beschleunigung war nicht erkennbar. Der relative Fluß zu den Vorhöfen zeigte keine systematische Änderung. Die Abnahme des absoluten Flusses zum linken Ventrikel war mit 49% überdurchschnittlich, während der rechte Ventrikel mit 12% nur gering betroffen war.

Die Schalen des linken Ventrikels zeigten ein unterschiedliches Verhalten. Nach Konservierungsbeginn bestand zunächst ein signifikanter ($P < 0,01$) positiver transmuraler Gradient ($+0,26$). Dieser Gradient war nach zwei Stunden ins Gegenteil verkehrt und nach acht Stunden Konservierungszeit war der Fluß zu EPI signifikant ($P < 0,01$) höher als zu ENDO ($G = -0,21$). Bei echt monotoner Zunahme des relativen Flusses zu EPI und echt monotoner Abnahme des relativen Flusses nach ENDO zeigte der transmurale Gradient einen weiteren Abfall, was schließlich zu einer erheblichen linksventrikulären subendocardialen Unterperfusion nach Ablauf der Konservierungszeit führte. Der transmurale Gradient betrug zu diesem Zeitpunkt $-0,55$. Die absolute Perfusion zu ENDO nahm um 65% ab, die absolute Perfusion von EPI verminderte sich nur um 30%. Die linksventrikulären Papillarmuskeln nahmen eine Sonderstellung ein und waren keiner ventrikulären Wandschicht zuzuordnen. Der Fluß zum Papillarmuskel war nach zwei Stunden signifikant geringer ($P < 0,01$) als die Perfusion benachbarter subendocardialer Areale. Auffallend war der fehlende Zusammenhang zwischen Perfusion des Papillarmuskels und des ENDO: Selbst bei noch guter subendocardialer Perfusion war der Fluß zum Papillarmuskel bereits auf sehr tiefe Werte abgesunken. Am Ende der Konservierungsphase war der Papillarmuskel - mit Ausnahme der Vorhöfe - die am schlechtesten perfundierte myocardiale Region. Die durchschnittliche Flußabnahme betrug 75%. Die Untersuchung auf segmentale (s. Abb. 4) Perfusionsunterschiede brachte kein Ergebnis; es war jedoch die Entwicklung eines apiko-basalen Perfusionsgradienten nachweisbar. Nach 24 Stunden wurde die Basis signifikant ($P < 0,01$) schlechter perfundiert als mittlere Scheibe und Apex (Basis: $0,96 \pm 0,14$ / mittlere Scheibe: $1,10 \pm 0,14$ / Apex: $1,15 \pm 0,10$).

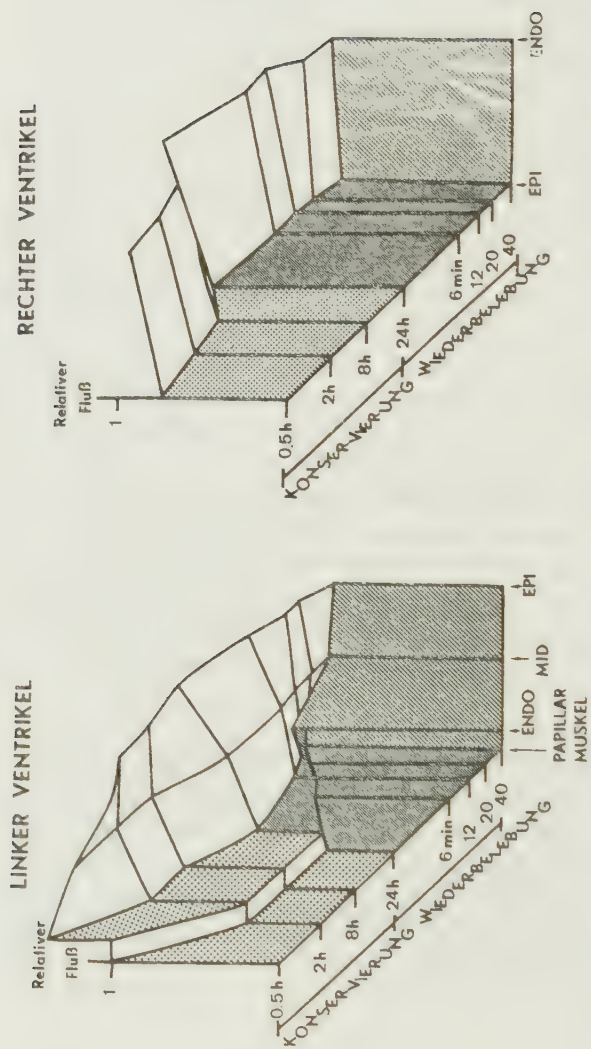


Abb. 7: Kinetik der Veränderung des relativen Flusses während 24 h Konservierung unter optimierten Bedingungen und 40-minütiger Wiederbelebung im parabolischen Präparat. Konservierungszeit und Wiederbelebungszeit sind in logarithmischem Maßstab aufgetragen.

Die transmurale Flußverteilung im rechten Ventrikel war ebenfalls inhomogen. Die Perfusion des ENDO war signifikant ($P \leq 0,01$) höher als die Perfusion des EPI ($G = +0,25$). Im Unterschied zum linken Ventrikel blieb dieser positive Gradient während der gesamten Konservierungszeit unverändert, da die relativen Flüsse zu EPI und ENDO im gleichen Verhältnis zunahmen. Da sich die rechtsventrikulären Papillarmuskeln wie das benachbarte ENDO verhielten, sind sie in Tab. 5 nicht aufgeführt.

Fallbeispiel

Konservierung unter optimierten Bedingungen

1. LINKER VENTRIKEL

1.1 GESAMTBETRACHTUNG

MASSENANTEIL-LV: 67.66 %

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.
FLOWANTEIL	77.79	75.42	72.00	56.25
REL. FLOW	1.15	1.11	1.06	0.93
ABS. FLOW	0.55	0.40	0.35	0.15
PROZENTUALE ABNAHME	0.00	-27.29	-35.21	-72.88

1.2 APIKAL-BASALE BETRACHTUNG

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.
OBERE SCHEIBE (RELFLOW)	1.15	1.06	1.10	0.68
MITTLERE SCHEIBE (RELFLOW)	1.19	1.16	1.12	0.85
UNTERE SCHEIBE (RELFLOW)	1.15	1.15	1.01	0.97

1.3 ENTWICKLUNG EINES ENDOCARDIAL-EPICARDIALEN GRADIENTEN

REL FLOWS:

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	1.13	1.01	0.88	0.55
MITTLERE SCHALE	1.23	1.22	1.12	0.82
EPICARDIALE SCHALE	1.09	1.10	1.16	1.09
GRADIENT	0.03	-0.08	-0.32	-0.98

ABSOLUTE FLOWS:

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	0.54	0.36	0.29	0.10
MITTLERE SCHALE	0.59	0.43	0.37	0.15
EPICARDIALE SCHALE	0.52	0.39	0.39	0.20
PROZENT. ABNAHME (ENDO)	0.00	-32.79	-45.27	-81.69
PROZENT. ABNAHME (EPI)	0.00	-24.78	-25.46	-62.48

2. RECHTER VENTRIKEL

2.1 GESAMTBETRACHTUNG

MASSENANTEIL-RV: 21.52 %

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.
FLOWANTEIL	19.02	20.53	23.04	34.91
REL. FLOW	0.88	0.95	1.07	1.62
ABS. FLOW	0.42	0.34	0.36	0.29
PROZENTUALE ABNAHME	0.00	-19.05	-15.20	-31.19

2.2 ENTWICKLUNG EINES ENDOCARDIAL-EPICARDIALEN GRADIENTEN

REL FLOWS:

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	0.89	0.98	1.13	1.78
EPICARDIALE SCHALE	0.88	0.93	1.07	1.57
GRADIENT	0.02	0.05	0.06	0.13

ABSOLUTE FLOWS:

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	0.42	0.35	0.38	0.32
EPICARDIALE SCHALE	0.42	0.33	0.36	0.28
PROZENT. ABNAHME (ENDO)	0.00	-17.95	-11.55	-25.23
PROZENT. ABNAHME (EPI)	0.00	-20.43	-14.82	-32.82

1. INJ: 30 min. Kons.-Zeit
 2. INJ: 2 h "
 3. INJ: 8 h "
 4. INJ: 24 h "

Die absoluten Flüsse haben die Dimension ml/(min. x g). Die proz. Abnahmen beziehen sich auf den 30 min.-Wert.
 Perfusat-Laktat(24 h): 0,61 mmol/l.

4.2.2.2 Korrelation: Lactatspiegel im Perfusat - myocardiale Flußverteilung

Die Höhe des Lactatspiegels im Perfusat nach 24 h Konservierung war signifikant ($P < 0,06$) negativ korreliert mit der Höhe des relativen Flusses zum linksventrikulären ENDO ($n = 20$, $r = -0,44$, zweiseitiger Test). Dagegen ließ die Perfusion des linksventrikulären Papillarmuskels ebenso wie das Ausmaß der Umverteilung zwischen den Ventrikeln keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Perfusatlactatspiegel erkennen. Ferner bestand keine signifikante Beziehung zwischen dem Ereignis "kontinuierlicher Anstieg des Perfusatlactatspiegels" und dem Ausmaß der Flußumverteilung.

4.2.2.3 Myocardiale Metabolit- und Wassergehalte

Die Ergebnisse der Metabolit- und Wassergehaltsbestimmungen zeigt Tab. 6, in der auch die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wiedergegeben sind. Zu ergänzen ist, daß die CP/ATP-Quotienten im linksventrikulären Subendocardium nach "guter" Konservierung höher ($P < 0,10$) als in der Kontrollgruppe waren.

Es ergaben sich folgende signifikante ($P < 0,05$) Unterschiede innerhalb jeder Gruppe:

Bei den "schlecht" konservierten Herzen ($F/L > 0,35$ mmol/l) bestand ausnahmslos ein linksventrikulärer negativer transmuraler Gradient an CP und ATP. Im Papillarmuskel des linken Ventrikels wurden die niedrigsten Gewebsgehalte an CP und ATP im Vergleich zu allen anderen untersuchten Regionen gemessen. Umgekehrt war die Lactatkonzentration im Papillarmuskel am höchsten und der linksventrikuläre transmurale Lactatgradient positiv. Der Wassergehalt des linksventrikulären Subendocardiums war ausnahmslos höher als der Wassergehalt des Subepicardiums und des rechten Ventrikels.

Tabelle 6: Gewebsgehalte an Substraten des Energiestoffwechsels und frischgewichtstestozogene

Wassergehalte nach 24 h Konservierung und unmittelbar nach Herzentnahme (Kontrolle)

Gruppe	C P					A T P					L a c t a t					G e w e b s $H_2O(\%)$		
	Link. Ventrikel			RV		Link. Ventrikel			RV		Link. Ventrikel			RV		Link. Ventrik.		RV
	epi	endo	pap.	epi	pap.	epi	endo	pap.	epi	pap.	epi	endo	pap.	epi	endo	epi	endo	
schlecht konserviert n=7	5.17 +1.28 NS	3.42 +1.40 NS	1.93 +0.96 <0.01	4.78 +0.92 NS	4.18 +0.82 NS	3.43 +1.12 <0.10	4.32 +0.49 NS	7.88 +4.56 <0.10	0.90 +1.21 NS	0.90 +1.21 NS	82.78 +0.99 NS	84.92 +1.11 NS	83.72 +1.42 NS	83.72 +1.42 NS	84.92 +1.11 NS	83.72 +1.42 NS	84.92 +1.11 NS	83.72 +1.42 NS
schlecht vs. gut																		
gut konserviert n=7	5.26 +0.99 NS	4.28 +0.65 NS	4.42 +0.77 NS	5.20 +0.78 NS	4.17 +0.43 NS	4.41 +0.66 NS	4.26 +0.24 NS	1.56 +2.15 NS	0.37 +0.16 NS	0.37 +0.16 NS	83.30 +1.53 NS	84.88 +1.23 NS	83.30 +1.53 NS	83.30 +1.53 NS	84.88 +1.23 NS	83.30 +1.53 NS	84.88 +1.23 NS	83.30 +1.53 NS
gut vs. Kontrollgruppe																		
Kontrollgruppe n=7	5.45 +1.03 NS	4.88 +0.93 NS	4.54 +0.40 NS	5.59 +0.56 NS	5.24 +0.62 NS	5.34 +0.86 NS	5.39 +0.67 NS	1.31 +0.57 NS	0.93 +0.57 NS	0.93 +0.57 NS	83.30 +1.53 NS	84.88 +1.23 NS	83.30 +1.53 NS	83.30 +1.53 NS	84.88 +1.23 NS	83.30 +1.53 NS	84.88 +1.23 NS	83.30 +1.53 NS

Alle Werte sind Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung; die Konzentrationsangaben verstehen sich als $\mu\text{mol/gr}$ Frischgewicht.

RV: Rechter Ventrikel, epi: Subepicardium, endo: Subendocardium, pap: Papillarmuskel.

NS: nicht signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen

Perfusat-Lactat-Konzentrationen: gut konservierte Herzen: 0,23 - 0,35 mmol/l (m=0,31)
schlecht konservierte Herzen: 0,38 - 4,30 mmol/l (m=1,19)

Diese regionalen Unterschiede im Wassergehalt waren auch bei den "gut" konservierten Herzen ($P/L < 0,35 \text{ mmol/l}$) stets vorhanden. Transmurale Gradienten an Substraten des Energie-stoffwechsels fanden sich jedoch bei dieser Gruppe wie auch bei der Kontrollgruppe nicht.

4.2.3 Flußumverteilung in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck

Die Änderung des Perfusionsdruckes ging mit einer Änderung der myocardialen Flußverteilung einher. Die regionalen relativen Flüsse sind in Tab. 7 dargestellt. Diese Tabelle enthält auch die Längsschnittuntersuchungen der einzelnen Regionen. Die Abb.8 soll die druckabhängigen Umverteilungsvorgänge veranschaulichen.

Eine Erhöhung des Perfusionsdruckes ging mit einer Umverteilung des relativen Flusses zwischen den Ventrikeln zugunsten des linken Ventrikels einher. Diese Verteilungsänderung war ausgeprägt beim Übergang zwischen den niedrigen Druckstufen und nahm in höheren Druckbereichen ab. Der Flußanteil zum Vorhofmyocard verhielt sich bis auf den Übergang p_1/p_2 gegenüber Änderungen des Perfusionsdruckes indifferent.

Die wesentlichen Veränderungen fanden innerhalb des linken Ventrikels statt. Die größten Verschiebungen zwischen den ventrikulären Schalen erfolgten beim Übergang zwischen den niedrigen Druckstufen. Die Erhöhung des Perfusionsdruckes führte zu einer echt monotonen Abnahme des relativen Flusses zu EPI, während der relative Fluß zu ENDO und MID echt monoton anstieg. Bis zur Druckstufe p_3 blieb jedoch der transmurale Gradient signifikant ($P < 0,01$) negativ.

Tabelle 7: Regionaler relativer Fluß während Konservierung bei Variation des Perfusionsdruckes
nach vorausgegangener 12 h Konservierung unter optimierten Bedingungen (n = 7)

Region	Perfusionsdruck (cm H ₂ O)			
	P ₁ = 5	P ₂ = 10	P ₃ = 20	P ₄ = 40
<u>Vorhöfe</u>	0,49 ± 0,19	0,33 ± 0,11 [★]	0,34 ± 0,13	0,33 ± 0,10
<u>Linker Ventrikel</u>				
gesamt (inkl. Pap.)	1,00 ± 0,08	1,10 ± 0,07 [★]	1,13 ± 0,06	1,17 ± 0,03 [★]
Papillarmuskel	0,23 ± 0,17	0,35 ± 0,20 [★]	0,52 ± 0,20 [★]	0,79 ± 0,15 [★]
ENDO	0,56 ± 0,12	0,82 ± 0,08 [★]	0,99 ± 0,07 [★]	1,21 ± 0,09 [★]
MID	0,94 ± 0,09	1,12 ± 0,07 [★]	1,17 ± 0,05	1,21 ± 0,03
EPI	1,42 ± 0,10	1,33 ± 0,06	1,22 ± 0,08 [★]	1,13 ± 0,06 [★]
transmur. Gradient	- 1,54	-0,64	-0,23	+0,07
<u>Rechter Ventrikel</u>				
gesamt (inkl. Pap.)	1,37 ± 0,20	1,13 ± 0,13	1,05 ± 0,14 [★]	0,93 ± 0,05
ENDO	1,49 ± 0,35	1,23 ± 0,18	1,13 ± 0,16 [★]	1,01 ± 0,07
EPI	1,26 ± 0,24	1,04 ± 0,15	0,96 ± 0,14	0,84 ± 0,05 [★]
transmur. Gradient	+0,18	+0,18	+0,18	+0,20

★ Signifikante Änderung (P < 0,01) im Vergleich zum p₁-Wert. Weitere Sterne (★) in einer Zeile zeigen eine erneute signifikante Änderung (P < 0,01) im Vergleich zum vorangehenden.

Anhang zu Tab. 7: Umrechnung

Relativer Fluß (RF)—Absoluter Fluß (AF)
während Konservierung bei verschiedenen
Druckstufen.

Perf.-Druck

5 cm H ₂ O		AF=0,06 ml/(min x g)
10 cm H ₂ O		AF=0,12 ml/(min x g)
20 cm H ₂ O	RF=1 entspricht	AF=0,24 ml/(min x g)
40 cm H ₂ O		AF=0,56 ml/(min x g)

Beispiel:

Absoluter Fluß zu ENDO (RV) bei $p=20$ cm H₂O

$$AF=0,24 \times 1,15=0,27 \text{ ml/(min x g)}$$

Für den absoluten Fluß gelten die in 4.2.1 gemachten Einschränkungen.

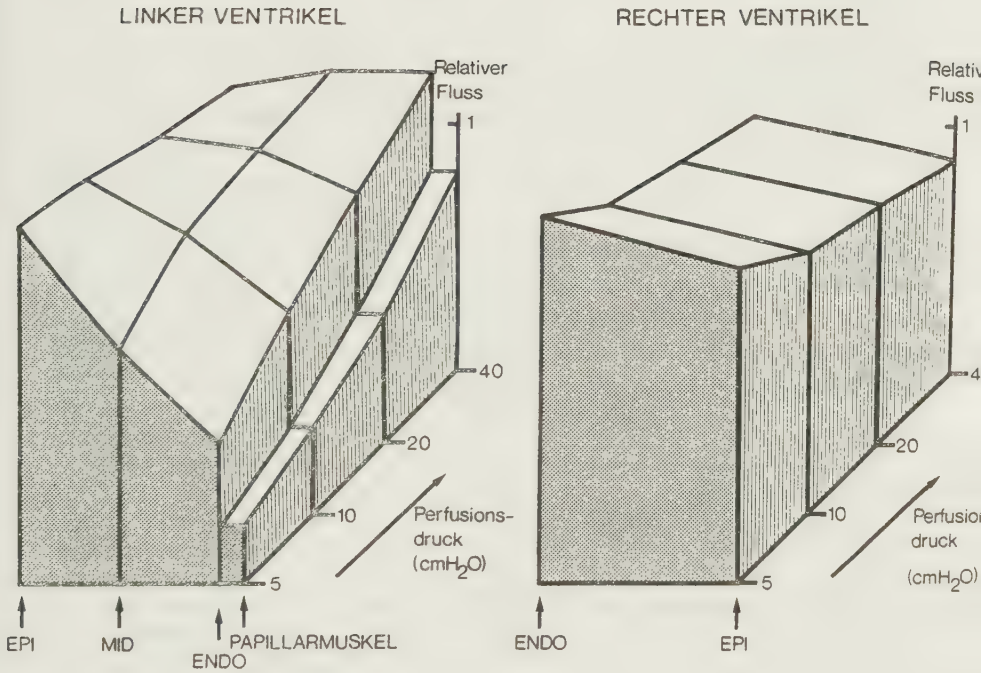


Abb. 8: Einfluß des Perfusionsdruckes auf die regionale Perfusionsverteilung nach 12-stündiger Konservierung unter optimierten Bedingungen. Der Perfusionsdruck ist in logarithmischem Maßstab aufgetragen

Tab. 7 ist wenig geeignet, die Druckabhängigkeit der Verteilungsänderungen zu veranschaulichen, da die Abstände zwischen den einzelnen Druckstufen nicht äquidistant sind: eine gleiche Druckänderung war im niedrigen Druckbereich wirksamer als im hohen.

Daher wird der Differenzenquotient K definiert als:

$$K = \frac{RF_{i+1} - RF_i}{P_{i+1} - P_i} \quad (= \text{druckabhängige RF-Änderung})$$

$i=(1,2,3)$

$RF_{i+1} - RF_i$: Differenz der relativen Flüsse beim Übergang P_i/P_{i+1}

Der Wert K wird bei der Darstellung im Koordinatensystem dem Mittelwert $(P_{i+1} + P_i)/2$ zugeordnet.

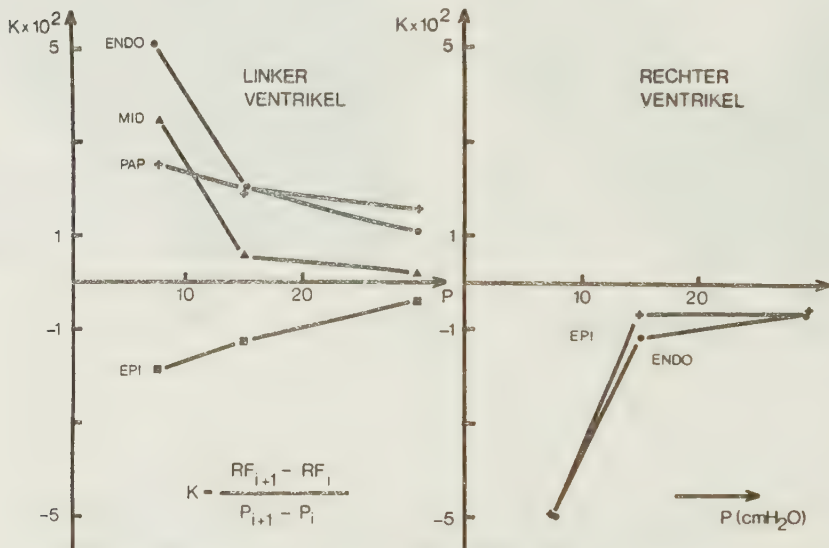


Abb. 9: Unterschiedliches Verhalten der regionalen Differenzenquotienten aus Änderung im relativen Fluß und zugehöriger Druckänderung in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck.

Die apiko-basale Betrachtung zeigte eine signifikante ($P < 0,01$) Unterperfusion der Herzbasis gegenüber der mittleren Scheibe und der Herzspitze, die gegenüber Druckänderungen indifferent war.

Eine Druckerhöhung bewirkte eine Steigerung des relativen Flusses zum Papillarmuskel. Abb. 9 zeigt, daß diese Steigerung gegenüber der Steigerung des relativen Flusses zum benachbarten ENDO verzögert einsetzte, letztere jedoch bei hohen Druckstufen überdauerte.

Die Untersuchung der Veränderungen innerhalb des rechten Ventrikels zeigte, daß der signifikant ($P < 0,01$) positive transmurale Gradient von Druckänderungen unbeeinflusst blieb, da die relativen Flüsse zu EPI und ENDO im gleichen Verhältnis zunahmen. Die Papillarmuskeln verhielten sich wie das benachbarte ENDO.

Fallbeispiel

Perfusion bei variablem Druck

1. LINKER VENTRIKEL

1.1 GESAMTBETRACHTUNG

MASSENANTEIL-LV: 65.56 %

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.
FLOWANTEIL	58.92	70.71	73.22	77.12
REL. FLOW	0.90	1.08	1.12	1.18
ABS. FLOW	0.07	0.18	0.34	0.78
PROZENTUALE ABNAHME	0.00	140.01	366.02	963.49

1.2 APIKAL-BASALE BETRACHTUNG

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.
OBERE SCHEIBE (RELFLOW)	0.86	0.99	1.07	1.12
MITTLERE SCHEIBE (RELFLOW)	0.92	1.07	1.16	1.23
UNTERE SCHEIBE (RELFLOW)	1.00	1.35	1.18	1.23

1.3 ENTWICKLUNG EINES ENDOCARDIAL-EPICARDIALEN GRADIENTEN

RELFLWS:

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	0.43	0.73	0.99	1.28
MITTLERE SCHALE	0.81	1.08	1.16	1.20
EPICARDIALE SCHALE	1.38	1.38	1.20	1.09
GRADIENT	-2.18	-0.89	-0.20	0.17

ABSOLUTE FLOWS:

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	0.04	0.12	0.30	0.85
MITTLERE SCHALE	0.07	0.18	0.36	0.80
EPICARDIALE SCHALE	0.11	0.23	0.37	0.72
PROZENT. ABNAHME (ENDO)	0.00	236.28	757.80	2286.27
PROZENT. ABNAHME (EPI)	0.00	99.61	224.31	541.30

2. RECHTER VENTRIKEL

2.1 GESAMTBETRACHTUNG

MASSENANTEIL-RV: 22.24 %

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.
FLOWANTEIL	36.86	26.60	24.22	20.46
REL. FLOW	1.66	1.20	1.09	0.92
ABS. FLOW	0.14	0.20	0.33	0.61
PROZENTUALE ABNAHME	0.00	44.33	146.38	350.96

2.2 ENTWICKLUNG EINES ENDOCARDIAL-EPICARDIALEN GRADIENTEN

RELFLOWS:

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	1.79	1.31	1.19	1.02
EPICARDIALE SCHALE	1.58	1.11	1.01	0.83
GRADIENT	0.13	0.18	0.17	0.23

ABSOLUTE FLOWS:

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	0.15	0.21	0.37	0.68
EPICARDIALE SCHALE	0.13	0.18	0.31	0.55
PROZENT. ABNAHME (ENDO)	0.00	45.75	149.92	364.76
PROZENT. ABNAHME (EPI)	0.00	40.07	138.28	327.98

1. INJ: 5cmH₂O Perf.-Druck2. INJ: 10cmH₂O " " Die absoluten Flüsse haben die3. INJ: 20cmH₂O " " Dimension ml/ (min. x g).4. INJ: 40cmH₂O " "

Im Rechnerausdruck ist "prozentuale Abnahme" zu ersetzen durch "prozentuale Zunahme". Die Zunahmen beziehen sich auf den Flußwert bei P₁ = 5cmH₂O. Man beachte insbesondere die erheblichen Unterschiede in der Zunahme des abs. Flusses zwischen linksventrikulärem ENDO (2286%) und rechtsventrikulärem EPI (327%) beim Übergang auf die Druckstufe P₄ (40cmH₂O)

4.3 Wiederbelebung

4.3.1 Parabiologische Wiederbelebung

4.3.1.1 Änderungen in der regionalen Flußverteilung

Diese Veränderungen sind in Tab. 5 und in Abb. 7 in Zusammenfassung mit den konservierungsbedingten Umverteilungen dargestellt. In Tab. 5 sind auch die signifikanten Änderungen der relativen Durchblutung der einzelnen Regionen im Vergleich zum Zustand nach 24 Stunden Konservierung angegeben.

Die Umverteilung zwischen den Ventrikeln während Wiederbelebung ließ zwar eine Tendenz zur Umkehr der konservierungsbedingten Verminderung des linksventrikulären Flußanteils erkennen, diese Rückbildung war jedoch nicht signifikant.

Die entscheidenden Veränderungen fanden innerhalb des linken Ventrikels statt. Der negative transmurale Gradient wurde ins Gegenteil verkehrt: nach 40 Minuten bestand ein signifikant ($P \leq 0,025$) positiver Gradient ($+0,25$). Der Flußanteil des Papillarmuskels nahm echt monoton zu, so daß am Ende der Reperfusionphase keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zum benachbarten Subendocardium mehr nachweisbar waren.

Der transmurale Gradient im rechten Ventrikel wurde im Laufe der Wiederbelebung nivelliert.

Der in der arteriellen Zuleitung gemessene totale Fluß Q (s. Abb. 3) nahm in den ersten 30 Minuten der Wiederbelebung gleichmäßig progredient auf etwa die Hälfte des Wertes zu Beginn der druckkonstanten Reperusionsperiode ab und erreichte dann ein Plateau. Ein zeitlicher Zusammenhang der Widerstandszunahme mit der multiplen Embolisierung durch die Microsphere-Injektionen war nicht erkennbar. Nach Injektion von Nifedipine (Adalat^R)²⁷ fiel der Widerstand auf den Ausgangswert ab.

27) Bayer AG, Leverkusen

1. LINKER VENTRIKEL

1.1 GESAMTBETRACHTUNG

MASSENANTEIL-LV: 67.73 %

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.	5.INJ.
FLOWANTEIL	54.38	62.04	64.41	64.59	73.47
REL. FLOW	0.80	0.92	0.95	0.95	1.00

1.2 APIKAL-BASALE BETRACHTUNG

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.	5.INJ.
OBERE SCHEIBE (RELFLOW)	0.70	0.61	0.66	1.07	0.81
MITTLERE SCHEIBE (RELFLOW)	0.85	1.03	1.08	0.96	1.14
UNTERE SCHEIBE (RELFLOW)	0.89	1.16	1.16	0.77	1.36

1.3 ENTWICKLUNG EINES ENDOCARDIAL-EPICARDIALEN GRADIENTEN

RELFLWS:

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.	5.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	0.55	0.93	1.07	1.12	1.35
MITTLERE SCHALE	0.67	0.81	0.86	0.88	1.04
EPICARDIALE SCHALE	1.14	1.06	1.00	0.90	0.98
GRADIENT	-1.07	-0.14	0.07	0.25	0.38

2. RECHTER VENTRIKEL

2.1 GESAMTBETRACHTUNG

MASSENANTEIL-RV: 23.04 %

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.	5.INJ.
FLOWANTEIL	40.75	34.56	32.98	29.88	24.28
REL. FLOW	1.77	1.50	1.43	1.30	1.05
ABS. FLOW	0.29	1.43	1.35	1.05	0.46
PROZENTUALE ABNAHME	0.00	389.98	362.22	258.49	56.20

2.2 ENTWICKLUNG EINES ENDOCARDIAL-EPICARDIALEN GRADIENTEN

RELFLWS:

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.	5.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	2.03	1.69	1.62	1.41	1.12
EPICARDIALE SCHALE	1.54	1.33	1.27	1.23	0.99
GRADIENT	0.32	0.27	0.28	0.14	0.14

1. INJ: Ausgangssituation (wenige Minuten vor Beendigung der Konservierungsphase)

2. INJ: 6 Minuten Wiederbelebungszeit

3. INJ: 12 " "

4. INJ: 20 " "

5. INJ: 40 " "

Die absoluten Flüsse wurden nicht gemessen.

Perfusat - Laktat (24 h Konservierung): 0,55 mmol/l

4.3.1.2 "Non trapping of microspheres"

Die Messung des im Coronarsinus aufscheinenden Blutes ergab, daß in seinem Einstromgebiet eine vollständige Arretierung der Microspheres erfolgte.

Aus den in der Lunge des Wirtshundes als erstem kapillären Filter nach dem wiederbelebten Herzen gemessenen Aktivitäten A_L und der Gesamtaktivität im Herz A_H ergeben sich folgende Werte für das prozentuale "non trapping" p:

Tab. 8: Prozentuales "non trapping of microspheres" in Abhängigkeit von der Wiederbelebungszeit im parabiotischen Präparat.

Wiederbelebungs- zeit (Minuten)	6	12	20	40	n = 7
p (%)	16 ± 9	20 ± 6	36 ± 13	44 ± 14	

Alle Werte sind Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung.

$$p = A_L / (A_H + A_L) \times 100\%$$

A_L : Aktivität in der Lunge

A_H : Aktivität im Herzen

4.3.1.3 Arteriovenöse Lactatbilanz und Sauerstoffausschöpfung im Stromgebiet des Sinus coronarius

Die Bilanz war bei einem durchschnittlichen arteriellen Lactatspiegel von $c_{art} = 2,25 \pm 0,35$ mmol/l zu keiner Zeit signifikant von Null verschieden. Die Zunahme der Sauerstoffausschöpfung ist signifikant ($P < 0,01$).

Tab. 9: Arteriovenöse Lactatbilanz und prozentuale Sauerstoffausschöpfung bei Wiederbelebung im parabiologischen Präparat (n=10)

Wiederbeleungszeit (in Minuten)	5	12	19	26	33	40	47
Arteriovenöse Lactatdifferenz d (in mmol/l)	$+0,01 \pm 0,33$	$-0,11 \pm 0,28$	$-0,11 \pm 0,37$	$+0,12 \pm 0,28$	$-0,15 \pm 0,44$	$+0,17 \pm 0,61$	$0,00 \pm 0,82$
prozentuale Sauerstoffausschöpfung p	22 ± 10	30 ± 17	32 ± 16	36 ± 18	43 ± 20	52 ± 18	54 ± 20

Alle Werte sind Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung.

$$d = c_{art} - c_{ven}; \quad p = (c_{art} - c_{ven}) / c_{art} \times 100\%$$

4.3.2 Wiederbelebung nach orthotoper Transplantation.

Vergleich: regionale Myocarddurchblutung im konservierten und nicht-konservierten Herz

Bereits in der Reperfusionsphase am Bypass fand eine weitgehende Rückbildung des konservierungsbedingten linksventrikulären transmuralen Gradienten statt: zwischen den beiden Gruppen waren folgende signifikante ($P < 0,10$) Unterschiede in der linksventrikulären Durchblutung nachweisbar:

In der Reperfusionsphase am Bypass:

- a. relativer Fluß zum Papillarmuskel
(kons.: 0,78/0,67/0,54 - nicht kons.: 1,31/1,41/0,97)
- b. transmuraler Gradient
(kons.: -0,42/-0,07/-0,41 - nicht kons.: +0,49/+0,16/+0,66)
- c. relativer Fluß zu ENDO
(kons.: 0,96/1,17/0,88 - nicht kons.: 1,46/1,48/1,46)

Diese Unterschiede waren auch in der ersten Stunde nach Übernahme der Kreislaufast noch vorhanden:

- a. relativer Fluß zum Papillarmuskel
(kons.: 0,88/0,97/0,97 - nicht kons.: 1,13/1,13/1,18)
- b. transmuraler Gradient
(kons.: -0,36/-0,17/-0,42 - nicht kons.: -0,11/-0,05/+0,12)
- c. relativer Fluß zu ENDO
(kons.: 0,99/1,05/0,97 - nicht kons.: 1,06/1,22/1,32)

Ein weiterer Vergleich der beiden Gruppen ist wegen der unterschiedlichen Meßzeiten nicht möglich.

Der linksventrikuläre transmurale Gradient der konservierten Herzen ließ eine Tendenz zur weiteren Rückbildung erkennen. Die Überlebenszeit der konservierten Transplantate betrug 8 bis 32 Stunden. Die Herzen wiesen post mortem die Merkmale einer irreversiblen Kontraktur auf.

Fallbeispiel: Transplantation nach Konservierung

1. LINKER VENTRIKEL

1.1 GESAMTBETRACHTUNG

MASSENANTEIL-LV: 61.86 %

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.	5.INJ.
FLOWANTEIL	72.71	68.90	74.84	75.70	74.23
REL. FLOW	1.18	1.11	1.21	1.22	1.20
ABS. FLOW	0.48	0.30			
PROZENTUALE ABNAHME	0.00	-36.83			

1.2 APIKAL-BASALE BETRACHTUNG

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.	5.INJ.
OBERE SCHEIBE (RELFLOW)	1.07	1.05	1.23	1.22	1.14
MITTLERE SCHEIBE (RELFLOW)	1.29	1.21	1.22	1.24	1.24
UNTERE SCHEIBE (RELFLOW)	1.20	1.13	1.23	1.25	1.25

1.3 ENTWICKLUNG EINES ENDOCARDIAL-EPICARDIALEN GRADIENTEN

RELFLOWS:

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.	5.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	1.02	0.78	0.96	0.99	1.10
MITTLERE SCHALE	1.28	1.21	1.30	1.32	1.24
EPICARDIALE SCHALE	1.24	1.35	1.36	1.34	1.27
GRADIENT	-0.22	-0.73	-0.42	-0.36	-0.16

ABSOLUTE FLOWS:

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.	5.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	0.41	0.21			
MITTLERE SCHALE	0.52	0.33			
EPICARDIALE SCHALE	0.50	0.37			
PROZENT. ABNAHME (ENDO)	0.00	-48.76			
PROZENT. ABNAHME (EPI)	0.00	-27.48			

2. RECHTER VENTRIKEL

2.1 GESAMTBETRACHTUNG

MASSENANTEIL-RV: 20.56 %

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.	5.INJ.
FLOWANTEIL	23.04	24.20	20.63	19.71	21.20
REL. FLOW	1.12	1.18	1.00	0.96	1.03
ABS. FLOW	0.45	0.32			
PROZENTUALE ABNAHME	0.00	-29.97			

2.2 ENTWICKLUNG EINES ENDOCARDIAL-EPICARDIALEN GRADIENTEN

RELFLOWS:

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.	5.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	1.38	1.44	1.07	1.03	1.17
EPICARDIALE SCHALE	0.92	0.97	0.95	0.91	0.92
GRADIENT	0.49	0.49	0.12	0.13	0.28

ABSOLUTE FLOWS:

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.	5.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	0.56	0.39			
EPICARDIALE SCHALE	0.37	0.26			
PROZENT. ABNAHME (ENDO)	0.00	-30.32			
PROZENT. ABNAHME (EPI)	0.00	-30.26			

1. INJ: 2 Stunden nach Konservierungsbeginn

2. INJ: 24 Stunden nach Konservierungsbeginn

3. INJ: 15 Minuten Reperfusion am Bypass

4. INJ: 50 Minuten nach Abgang vom Bypass

5. INJ: 5 Stunden nach Abgang vom Bypass

Die absoluten Flüsse während Konservierung haben die Dimension ml/(min x g).

Die prozentuale Abnahme bezieht sich auf den 2-Stunden-Wert. Perfusat-Lactat (24 h): 0,61 mmol/l.

4.3.2.2 Fallbeispiel: Transplantation ohne vorherige Konservierung

1. LINKER VENTRIKEL

1.1 GESAMTBETRACHTUNG

MASSENANTEIL-LV: 66.67 %

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.	5.INJ.
FLOWANTEIL	81.64	79.42	74.20	75.99	74.67
REL. FLOW	1.22	1.19	1.11	1.14	1.12

1.2 APIKAL-BASALE BETRACHTUNG

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.	5.INJ.
OBERE SCHEIBE (RELFLOW)	1.24	1.10	1.16	1.26	1.12
MITTLERE SCHEIBE (RELFLOW)	1.16	1.25	1.07	1.11	1.08
UNTERE SCHEIBE (RELFLOW)	1.29	1.21	1.11	1.00	1.18

1.3 ENTWICKLUNG EINES ENDOCARDIAL-EPICARDIALEN GRADIENTEN

RELFLWS:

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.	5.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	1.26	1.46	1.06	0.99	1.11
MITTLERE SCHALE	1.21	1.19	1.10	1.16	1.10
EPICARDIALE SCHALE	1.19	0.98	1.17	1.22	1.13
GRADIENT	0.07	0.49	-0.11	-0.23	-0.02

2. RECHTER VENTRIKEL

2.1 GESAMTBETRACHTUNG

MASSENANTEIL-RV: 21.87 %

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.	5.INJ.
FLOWANTEIL	11.94	17.86	16.29	14.03	14.92
REL. FLOW	0.53	0.82	0.75	0.64	0.68
ABS. FLOW	0.37	1.10	0.77	0.59	0.66
PROZENTUALE ABNAHME	0.00	94.66	36.19	4.91	17.22

2.2 ENTWICKLUNG EINES ENDOCARDIAL-EPICARDIALEN GRADIENTEN

RELFLWS:

	1.INJ.	2.INJ.	3.INJ.	4.INJ.	5.INJ.
ENDOCARDIALE SCHALE	0.54	0.88	0.72	0.55	0.63
EPICARDIALE SCHALE	0.53	0.77	0.75	0.70	0.71
GRADIENT	-0.02	0.14	-0.04	-0.26	-0.13

1. INJ: Ausgangssituation (vor Herzentnahme)

- 2. INJ: 6 Minuten nach Reperfusionsbeginn am Bypass
- 3. INJ: 30 Minuten nach Abgang vom Bypass
- 4. INJ: 2 Stunden nach Abgang vom Bypass
- 5. INJ: 4 Stunden nach Abgang vom Bypass

4.4 Messung des linksventrikulären arterioluminalen
Shuntflusses in vivo

Unter den beschriebenen Versuchsbedingungen existieren für 15 μ m-Spheres durchgängige Shunts offenbar nicht; in allen Versuchen waren weniger als 0,5% der injizierten Spheres im Cardiac Output nachweisbar.

Bei einem Versuch kam es nach der intracoronaren Injektion von Microspheres zu einer schlagartigen Asystolie.

5. Diskussion

Auf eine Würdigung historischer Verfahren zur Herzkonservierung wird ebenso verzichtet wie auf eine Beschreibung anderer heute üblicher Methoden. Hierzu sei auf die ausführliche Darstellung bei WISCHNIK (365) verwiesen.

5.1 Verfahren zur Messung des regionalen Blutflusses im Herzen - Kritik der Microsphere-Methode

Die Bedeutung der Microspheremethode zur Messung der regionalen Myocarddurchblutung soll anhand eines kurzen Überblickes über andere - zum Teil konkurrierende - Verfahren verdeutlicht werden. Besonderes Gewicht wird dabei auf die Ergebnisse gelegt, die die einzelnen Methoden bezüglich der linksventrikulären transmuralen Durchblutungsverhältnisse liefern.

5.1.1 Die Aufnahme von diffusiblen Indikatoren (z.B. 86-Rb) als Maß für den regionalen Blutfluß

Unter Normalbedingungen fanden GRIGGS und NAKAMURA (133) keinen oder einen leicht positiven linksventrikulären transmuralen Gradienten. Dieser Befund wurde von mehreren Arbeitsgruppen (72, 118, 256) bestätigt.

Die Aufnahme der diffusiblen Indikatoren ist jedoch nicht nur von der Gesamtdurchblutung eines Organs abhängig. MOIR (255) stellte insbesondere bei hohen Blutflüssen eine systematische Unterschätzung der wahren Durchblutungsgrößen fest. Der myocardiale Gehalt an Rb nimmt nicht proportional mit dem Blutfluß zu, so daß sich eine "Schere" zwischen Fluß und Extraktion auftut, die bei steigender Durchblutung eine immer größere Bedeutung erlangt. In Übereinstimmung damit fanden PROKOP et

al (287) bei einer Vergleichsuntersuchung zwischen Microspheres und 43-K im Zustand der reaktiven Hyperämie einen relativ geringeren Anstieg der myocardialen 43-K Aktivität im Vergleich zur Microsphereaktivität. Zwischen Fluß und Extraktion diffusibler Indikatoren scheint eine inverse Beziehung zu bestehen, denn BECKER et al (21) stellten eine Überschätzung der wahren Durchblutung bei niedriger Flußrate fest. Zu entsprechenden Befunden kamen YIPINTSOI et al (371): einem Überschuß in "low flow areas" steht ein relativer Mangel in "high flow areas" gegenüber. BECKER et al (21) sehen Microsphere- und 86-Rb-Methode unter physiologischen Bedingungen als gleichwertig an, geben jedoch im hohen und niedrigen Flußbereich ($< 0,1 \text{ ml}/(\text{min} \times \text{g})$) der Microsphere-methode den Vorzug.

Die Disproportionalität zwischen Extraktion und Gesamtdurchblutung bei hohen Flußraten hat einige Autoren veranlaßt, die myocardiale nutritive Durchblutung von der Gesamtdurchblutung abzugrenzen. Ein diffusibler Indikator, der zur Messung des nutritiven Kapillarflusses geeignet sein soll, muß folgende Bedingungen erfüllen:

- a. der Indikator muß im nutritiven Kapillarbett vollständig extrahiert werden, d.h.: die Extraktion ist hier ausschließlich "flow limited" und nicht "diffusion limited".
- b. in den Shuntgefäßen darf keine Extraktion stattfinden.
- c. die Rückdiffusion während der Meßperiode soll möglichst gering sein.

LEBLANC et al (212) berechnen den nutritiven Fluß als Produkt aus totalem Blutfluß (Messung mit 50 μm -Microspheres) und der Extraktion eines geeigneten diffusiblen Indikators (86-Rb). Die Abnahme der Extraktion bei hoher Durchblutung führten die zitierten Autoren nicht auf eine allgemeine Diffusionsbeschränkung zurück, sondern erklärten sie mit der von FRIEDMAN (106) ver-

tretenen Vorstellung, nach der bei steigender Durchblutung der in das nutritive Kapillarnetz gelangende Flußanteil abnehme. Zwischen Gesamtdurchblutung und der auf diese Weise berechneten nutritiven Durchblutung bestehen erhebliche Unterschiede: nach Noradrenalininfusion berechneten LEBLANC et al (212) den nutritiven Fluß zu $0,96 \text{ ml}/(\text{min} \times \text{g})$. Die mit $50 \mu\text{m}$ -Microspheres gemessene Gesamtdurchblutung betrug $2,80 \text{ ml}/(\text{min} \times \text{g})$. Die Gültigkeit der Methode für das ischämische Myocard (318) wurde in Zweifel gezogen (66, 305).

Zur Beantwortung der in dieser Arbeit zu erörternden Fragen ist die Methode unbrauchbar, da Voraussetzungen über die Diffusionsfähigkeit von Indikatoren während Konservierung nicht gemacht werden können.

5.1.2 Clearance inerter radioaktiver Gase nach Injektion in die Coronararterien (292, 298)

PITT et al (279) haben mit dieser Methode die Durchblutung im Bereich der linken und rechten Kranzarterie bestimmt. Das Verfahren ist nur für globale Betrachtungen brauchbar, eine Differenzierung in ventrikuläre Schalen wäre nicht möglich.

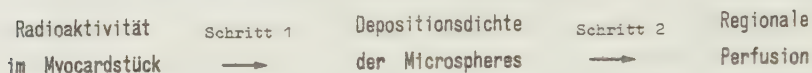
5.1.3 Die intramyocardiale Tracerinjektion (Depottechnik)

KIRK und HONIG (192) fanden mit dieser Methode eine relative Unterperfusion des Subendocardiums, der Blutfluß zu den tiefen Schichten des linken Ventrikels wird um 20 - 25% geringer angegeben als die Durchblutung des Subepicardiums. Die Validität dieser Methode wurde vielfach in Zweifel gezogen (37, 104, 256), sie gilt heute als obsolet: nach SALISBURY et al (305) beeinflusst die Injektion per se die lokale Myocarddurchblutung.

5.1.4 Die Microsphere-Methode

Diese Technik wurde von RUDOLPH und HEYMAN (301) im Jahre 1967 inauguriert.

Ihr liegt folgende Gedankenkette zugrunde:



Dabei sind folgende Voraussetzungen zu machen:

Schritt 1:

Zwischen der Radioaktivität und der Anzahl der Spheres in einem Myocardstück besteht Proportionalität, wenn sämtliche Radioaktivität an die Spheres gebunden und die Größenverteilung der Spheres in jedem Myocardstück identisch ist, da die spezifische Aktivität der Spheres proportional der Masse ist (352).

Schritt 2:

a. Vor Eintritt in die Coronarien muß eine vollständige Durchmischung mit dem Perfusat bzw. Blut erfolgt sein.

Bei Untersuchungen der Myocarddurchblutung am Säugetier ist dazu die Injektion in den linken Vorhof erforderlich (177), die Injektion in den linken Ventrikel (156) führt zu keiner ausreichenden Durchmischung.

Die vollständige Durchmischung der Spheres mit dem Perfusat bei Untersuchungen während Konservierung ist durch den Ausfall des Testversuches "Injektion im 10-Sekunden Abstand" nachgewiesen: identische regionale Flußgrößen haben eine vollständige Durchmischung zur notwendigen Voraussetzung. Die in vivo zu beobachtenden phasischen Änderungen der regionalen Durchblutung (92, 288, 315) spielen bei Konservierung (5°C) keine Rolle.

b. Die Microspheres müssen am Ort ihrer Arretierung verbleiben. "Carbonized microspheres" bestehen aus einer polystyrol-ähnlichen Matrix und sind metabolisch inert (138). Nach WAGNER et al (351) verbleiben Microspheres für unbestimmt lange Zeit am Orte ihrer Arretierung. In einer Arbeit, die nach Abschluß der vorliegenden Untersuchungen veröffentlicht wurde, teilen CRYSTAL et al (71) mit, daß durch Erhöhung des coronaren Perfusionsdruckes von 100 auf 200 mmHg zwischen 2,5 und 5,9% vorher arretierter 9 μ m-Spheres wieder freigesetzt werden. Wahrscheinlich liegt dieser Beobachtung eine mechanische Aufdehnung derjenigen Gefäße zugrunde, in denen die Spheres vorher arretiert waren, den MARSHALL et al (235) konnten bei pharmakologisch induzierter Vasodilatation keine nennenswerte Freisetzung von 9 μ m-Spheres feststellen. Welche Bedeutung dieser Freisetzung beim Übergang von Konservierung ($P=20$ cm H_2O) zu parabiotischer Wiederbelebung ($P=80$ mmHg) zukommt, wurde nicht untersucht. Solange nicht geklärt ist, aus welchen Gefäßen - präformierte AV-Shunts oder nutritives Kapillarbett - diese Freisetzung erfolgt, sind die Auswirkungen der Befunde CRYSTAL's et al auf die Beurteilung der Validität der Methode unklar. Aus mechanischen Gründen ist eine Weiterbewegung einmal im Kapillarbett (Kapillardurchmesser 5,5 μ m (18)) arretierter Spheres nur schwer vorstellbar.

c. Die Microspheres verteilen sich entsprechend dem Blutfluß. Die Depositionsdichte der Spheres in den einzelnen Lagen des linken Ventrikels wird nach Befunden von DOMENECH et al (78) von der Größe der verwendeten Partikel bestimmt. Große Spheres (50 μ m) werden bevorzugt im Subendocardium deponiert, während bei Verwendung kleiner Spheres (9 μ m) eine annähernd uniforme transmurale Depositionsdichte zu beobachten ist. Es sei nur erwähnt, daß auch im Gastrointestinaltrakt - Mucosa/Submucosa - eine ähnliche Abhängigkeit von der Partikelgröße festgestellt

wurde (3). UTLEY et al (348) vermuten, daß bei Messungen mit Microspheres eine Überschätzung des Blutflusses in Regionen mit überdurchschnittlicher Durchblutung erfolgt. Diese Überschätzung sei gering bei Verwendung kleiner Spheres und gewinne mit steigendem Durchmesser der Spheres an Bedeutung. Zur Untermauerung ihrer Auffassungen verweisen die zitierten Autoren auf die rheologischen Eigenschaften der Spheres (277, 278, 314) und nehmen ein Verhalten an Gefäßverzweigungen an, wie es FUNG (108) für Erythrocyten postuliert. Auch der von ESTES et al (90) beschriebene subendocardiale Gefäßplexus wird als Ursache für die bevorzugte Deposition großer Spheres in der Innenschicht diskutiert.

Die heutige Auffassung geht dahin, daß unter physiologischen Verhältnissen die Durchblutung des Subendocardiums nicht schlechter als die Durchblutung der Außenschicht des linken Ventrikels ist. Diese Auffassung wird gestützt durch die Tatsache, daß mit zwei voneinander unabhängigen Methoden - Microspheretechnik ($\varnothing 9 \mu\text{m}$) und diffusiblen Indikatoren - gleichartige Ergebnisse erzielt wurden.

d. Die Microsphereinjektion per se verursacht keine Änderung der Durchblutung.

Das Ausmaß der hämodynamischen Effekte hängt von Größe und Zahl der Spheres, von der Injektionszeit und von der Präparation ab. Während man in der Wahl der Sphergroße bei regionalen Flußmessungen am Herzen festgelegt ist, wird die Zahl der Spheres durch zwei gegensätzliche Einflußgrößen bestimmt: einmal wird man aus statistischen Gründen bestrebt sein, möglichst viele Spheres zu injizieren; andererseits darf die Menge, die systemische oder coronare hämodynamische Effekte verursacht, nicht erreicht werden.

Bei Untersuchungen am Ganztier geben FORTUIN et al (104) diese Grenze bei Injektion in den linken Vorhof mit $1,5 \times 10^6$ $15 \mu\text{m}$ -

Spheres an. Der Peak Flow nach 20 Sekunden dauernder Coronar-okklusion war selbst nach Injektion von 12×10^6 Spheres in den linken Vorhof nicht verändert; BUCKBERG et al (44) konnten auch bei sechsmaliger Verabreichung von bis zu 10^6 50 μ m-Spheres bei einer Injektionszeit von 10 bis 20 Sekunden keine hämodynamischen Veränderungen beobachten.

Über die hämodynamischen Auswirkungen von Microsphereinjektionen in den arteriellen Zufluß einer isolierten Herzpräparation berichteten YIPINTSOI et al (371). Die Injektion von 8×10^6 Spheres führte zu einem Druckanstieg von nur 2 Torr, der weniger als 15 Sekunden anhielt.

Die für regionale Flußmessungen verwendeten Microspheremengen lagen erheblich unter den genannten Höchstgrenzen. Auch die zur Bestimmung des arterioluminalen Shuntflusses injizierte Anzahl erreichte diese Obergrenze nicht. Bei einer Kapillardichte von $5000/\text{mm}^2$ (297, 353) - bzw. $2000/\text{mm}^2$ nach Korrektur des fixierungsbedingten "tissue shrinking" (158) - ist das Verhältnis von blockierten zu offenen Kapillaren zwar gering; es ist aber nicht möglich, die coronaren hämodynamischen Effekte allein durch dieses Verhältnis zu erklären. So ist die Ursache der schlagartig einsetzenden Asystolie bei intracoronarer Verabreichung der Spheres unbekannt. Möglicherweise spielen intracoronare Reflexe eine Rolle (357).

Von der methodisch bedingten, unerwünschten aber unvermeidlichen Mikroembolisierung sind Versuche von MONROE et al (259) und GAMBLE et al (111) abzugrenzen, die durch Injektion exzessiver Microspheremengen die Embolisierung während extrakorporaler Zirkulation imitieren wollten (s. 5.2.3.1).

e. Die Microspheres werden im Kapillarbett arretiert, eine Re-zirkulation findet nicht statt.

Das "non trapping" im Stromgebiet des Sinus coronarius ist von der Partikelgröße und vom Perfusionsdruck abhängig. Bei Ver-

wendung von 9 μ m-Spheres und einem Perfusionsdruck von 100 mm Hg fanden CRYSTAL et al (71) einen Shuntfluß von 4%, der auf 10% bei Steigerung des Perfusionsdruckes auf 200 mmHg anstieg. 25 μ m-Spheres waren bei keinem Perfusionsdruck im Coronarsinus nachweisbar. Bei Verwendung von filtrierten 1 - 12 μ m-Spheres beträgt die Shuntfraktion nach Befunden von ARCHIE et al (4) im Mittel 6,2%. Bei einer Versuchsreihe mit 15 μ m-Spheres fanden BECKER et al (19) weniger als 0,1% der im Herzen gemessenen Aktivität im Coronarsinus.

Microspheres stellen bezüglich ihrer Größe keine homogene Population dar. Der Anstieg der Shuntfraktion bei Verwendung kleinerer Spheres (nomineller Durchmesser 9 μ m) beruht wohl darauf, daß der untere Bereich ihrer Größenverteilung den Kapillardurchmesser unterschreitet.

BASSINGTHWAIGHTE et al (18) fanden nach Korrektur des "tissue shrinking" einen Kapillardurchmesser von $5,5 \pm 1,3 \mu$ m. Regionale Unterschiede wurden nicht festgestellt. REYNOLDS et al (295) konnten eine Zunahme des Kapillardurchmessers bei Relaxation des Herzens durch Kaliumchloridlösung beobachten.

Über das Ausmaß des mit Microspheres bestimmten arterioluminalen Shuntings finden sich in der Literatur fast keine Angaben. Bei Verwendung von 20 μ m-Spheres konnten MACLEAN et al (233) keinen linksventrikulären Shuntfluß nachweisen. Die Summe aus arterioluminalem und arteriovenösem Shunting im rechten Herzen wurde mit weniger als 5% angegeben.

Nach WAGNER et al (351) bestimmt die verwendete Sphäregröße die Art des gemessenen Flusses: Microspheres, die groß genug sind, in jeder Kapillare arretiert zu werden, jedoch klein genug sind, jeden offenen arteriovenösen Shunt zu passieren, messen den "nutritiven Fluß", während mit Microspheres, die auch in arteriovenösen Shunts arretiert werden, eine Messung des totalen Flusses möglich ist. Folgt man der von LEBLANC et al (212) gegebenen

Definition des nutritiven Flusses (s. S. 78), so erscheint die Brauchbarkeit der obigen Definition zweifelhaft. Es ist fraglich, ob die Messung der nutritiven Durchblutung mit radioaktiven Microspheres überhaupt möglich ist: auch bei Verwendung kleiner Spheres ist es nicht möglich, jeden arteriovenösen Shunt - der auch ein Diffusionsshunt sein kann - zu erfassen. In der vorliegenden Arbeit spielt diese Problematik keine Rolle. Der regionale relative Fluß, auf dem das Schwergewicht liegt, bleibt davon unbeeinflußt und bei den absoluten Flußangaben handelt es sich ohnehin nur um Näherungswerte.

Das Ausmaß des pulmonalen Shuntings von 8 μ m-Spheres wurde von RING et al (296) näher untersucht. Nach Injektion in die A. pulmonalis wurden etwa 6% der Spheres nicht im Lungengefäßbett arretiert. Die Shuntfraktion war vermindert in Inspirationslage und nach Adrenalingabe. KAIHARA et al (177) fanden weniger als 1% der in die A. pulmonalis injizierten 15 μ m-Spheres im systemischen Kreislauf. Beide Autoren arbeiteten am nicht-thorakotomierten Hund.

Nach ARCHIE et al (4) macht das systemische Shunting von 8 μ m-Spheres etwa 5,5% aus. KAIHARA et al (177) bestimmten die Shuntfraktion (15 μ m-Spheres) am wachen Tier zu 5 - 10% und stellten eine Zunahme auf 17,4% nach Pentobarbitalnarkose fest. Im Gegensatz dazu fanden WARREN et al (352) eine Abnahme des systemischen Shuntings nach Barbituratnarkose. MC DEVITT et al (237) fanden an der nicht-thorakotomierten Ratte unter Pentobarbitalnarkose 3% der in den linken Ventrikel injizierten 15 μ m-Spheres in der Lunge. Am sedierten, nicht-thorakotomierten Hund bestimmten NEILL et al (269) diese Fraktion mit bis zu 30%.

Für die vorliegende Arbeit ergeben sich folgende Konsequenzen:

1. Bei Messungen nach orthotoper Transplantation ist mit einer hohen Rezirkulationsfraktion zu rechnen. Dies gilt insbesondere

für die Reperfusionssphase am Bypass, da zu dieser Zeit die Filterfunktion der Lunge vollständig ausfällt. Die reference-sample-Methode zur Bestimmung der absoluten regionalen Durchblutung ist nicht anwendbar. Rezirkulierte Spheres, die in die Coronarien eintreten, werden sich nach einem ähnlichen Muster wie der initiale Bolus verteilen. Wegen der Rezirkulation sind allerdings "Momentaufnahmen" der regionalen Flußverteilung nicht möglich. Diese zeitliche Unschärfe hat zur Folge, daß die zeitliche und räumliche Heterogenität der Myocarddurchblutung (92, 288, 315) nicht erfaßt werden kann. Nach SESTIER et al (315) haben diese zyklischen Schwankungen, die als Teil der coronaren Autoregulation angesehen werden, eine Periodenlänge von 30 - 90 Sekunden. Diese Zeitspanne liegt in der Größenordnung der Rezirkulationszeit.

2. Im parabiologischen Präparat dient die Lunge des Wirtshundes als "physiologisches Filter", so daß sich das Ausmaß der Rezirkulation in der Größenordnung des pulmonalen Shuntings beim nicht-thorakotomierten Hund bewegt.

3. Im Konservierungskreislauf ist eine Rezirkulation wegen der Filterung des Perfusates ausgeschlossen, so daß hier Momentaufnahmen möglich sind. Wegen der relativ hohen Shuntfraktion und der langen Umwälzzeit wäre eine Rezirkulation hier besonders nachteilig.

5.2 Eigene Versuche

5.2.1 Die Konservierung unter optimierten Bedingungen

5.2.1.1 Die Verteilungsstörung der nutritiven Gewebsperfusion

Die Verhältnisse während Konservierung sind durch den Wegfall der in vivo wirksamen extravasalen Komponenten des coronaren Gefäßwiderstandes (289) gekennzeichnet. Lokale Unterschiede im Vaskularisationsgrad sind insbesondere zu Beginn der Konservierung für die regionale Perfusionsverteilung bestimmend. Als weitere Determinante des lokalen Gefäßwiderstandes ist die progrediente Entwicklung eines lokal unterschiedlich stark ausgeprägten Ödems anzusehen. Dieser Einflußgröße kommt mit zunehmender Dauer der Konservierung eine immer größere Bedeutung zu. Die Auswirkungen der konservierungsbedingten Schädigung auf die lokale Myocarddurchblutung im wiederbelebten Herzen sind in Zusammenschau mit dem Einfluß der extravasalen Faktoren in 5.2.4 dargestellt.

Zunächst soll die Vaskularisation des Herzens als Determinante der regionalen Perfusionsverteilung diskutiert werden.

1. Die Kapillarisierung des Herzens ist regional unterschiedlich. REYNOLDS et al (295) berichteten über einen steilen positiven Gradienten in der Kapillardichte zwischen linksventrikulärem Subendocardium ($1500/\text{mm}^2$) und Subepicardium ($300/\text{mm}^2$). Die im Vergleich zu den oben (s. S. 83) referierten Dichtangaben niedrigen Werte ergeben sich daraus, daß nur diejenigen Kapillaren berücksichtigt wurden, die Erythrocyten enthielten. Für die Existenz von regionalen Unterschieden in der Anzahl der offenen Kapillaren sprechen auch lokale Unterschiede im intramyocardialen Blutvolumen. Unter Verwendung von radioaktiv mar-

kiertem Siderophilin fanden WEISS et al (355) bei Normalbedingungen in beiden Ventrikeln positive transmurale Gradienten (LV: +0,12 / RV: +0,10). Das Blutvolumen in der freien Wand des linken Ventrikels war höher als in der freien Wand des rechten Ventrikels (LV:RV = 1,27:1). Ferner konnte ein Gradient in apiko-basaler Ausdehnung demonstriert werden, wobei der Blutgehalt im Apex am höchsten war (Apex:Basis = 1,1:1). Die Autoren schlossen auf ähnliche Unterschiede in der Gefäßdichte. Alle Teilergebnisse der zitierten Studie stehen in Einklang mit Befunden von MYERS und HONIG (268), die mit radioaktiv markiertem Albumin und markierten Erythrocyten gearbeitet haben. Auch die Ergebnisse anderer Untersucher lassen sich hier einreihen (68, 290, 291). Unterschiede bei den einzelnen Arbeitsgruppen in der Größe des linksventrikulären transmuralen Gradienten - MYERS und HONIG (268) geben Werte zwischen +0,24 (Basis) und +0,55 (Apex) an - sind durch die unterschiedlichen Schichtdicken bei der subendocardialen und subepicardialen Frobengewinnung bedingt. Die Übereinstimmung zwischen den regionalen Unterschieden in der Kapillardichte und der Perfusionsverteilung zu Konservierungsbeginn ist offensichtlich. Lediglich die apiko-basale Verteilung der Perfusion macht eine Ausnahme: eine bevorzugte Perfusion von mittlerer Scheibe und Apex gegenüber der Herzbasis war zwar auch bei Konservierungsbeginn in der Tendenz erkennbar. Ein signifikanter Perfusionsgradient in dieser Richtung entwickelte sich jedoch erst allmählich, war aber nach 24 Stunden ausnahmslos vorhanden.

2. Ein linksventrikulärer transmuraler positiver Vaskularisationsgradient besonders auf der Ebene der Arteriolen wird von H.F. DOWNEY et al (85) postuliert. Sie fanden bei maximaler Dilatation des coronaren Gefäßbettes im arbeitenden Herzens eine uniforme transmurale Durchblutung, am druckentlasteten fibrillierenden Herzen wurde dagegen eine bevorzugte Perfusion

der Innenschicht festgestellt. Die Autoren schließen daraus, daß neben den endocardial-epicardial unterschiedlichen systolisch-diastolischen Änderungen im Vasotonus (258) auch ein transmuraler Vaskularisationsgradient zur Kompensation der systolischen subendocardialen Durchblutungseinschränkung bei luminaler Druckentwicklung existieren muß. Diese Ansicht wird gestützt durch Befunde J.M. DOWNEY's (82), der eine bevorzugte subendocardiale Aufnahme von ^{86}Rb im Zustand der reaktiven Hyperämie bei durch Vagusstimulation induziertem Herzstillstand fand.

Dem Ödem kommt als Ursache der mechanischen Obstruktion der Mikrozirkulation eine entscheidende Bedeutung zu. Für die Ödementstehung hat MENDLER (246) einmal die hypothermiebedingte Hemmung des aktiven Kationentransportes mit Verlust von Kalium aus der Zelle und Akkumulation von Wasser und Natrium in der Zelle verantwortlich gemacht, zum anderen verstärkte die kolloidfreie Perfusion die Ödementstehung durch eine vermehrte kapilläre Filtration.

Bei der Interpretation von Wassergehalten muß man sich zunächst vor Augen halten, daß zwischen Wassergehalt und Schwellung keine lineare, sondern eine hyperbolische Beziehung besteht. Die vorliegende Untersuchung hat gezeigt, daß das Subendocardium des linken Ventrikels von der Schwellung erheblich stärker als Subepicardium und rechter Ventrikel betroffen ist. Nach GRIGGS et al (137) existieren transmurale Unterschiede im Wassergehalt des linken Ventrikels unter Normalbedingungen nicht. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte zeigen, daß auch eine akute Coronarokonstriktion nicht mit einer Schwellung des linksventrikulären Subendocardiums einhergeht. SUNAMORI et al (331) fanden zwar eine Zunahme des Wassergehaltes nach einstündigem anoxischen Herzstillstand sowie nach Applikation verschiedener cardiople-

gischer Lösungen. Bei Untersuchungen subendocardialer und subepicardialer Gewebeproben konnten sie aber keine transmuralen Unterschiede im Ausmaß der Schwellung finden. UTLEY et al (347) stellten ein bevorzugt subepicardial lokalisiertes Ödem nach einstündigem "cross-clamping" der Aorta in Normothermie und anschließender zweistündiger Reperfusion des fibrillierenden Herzens am Bypass bei 37°C fest. Als Ursache des erhöhten Wassergehaltes im Subepicardium vermuten die zitierten Autoren das Zusammenwirken von gesteigerter Kapillarpermeabilität und vermindertem interstitiellen Druck in der Außenschicht. Wurde bei sonst unveränderten Versuchsbedingungen durch Perfusion mit gekühltem Blut eine Senkung der Ösophagustemperatur auf 25°C vorgenommen, dann fand sich eine stärkere Schwellung der Innenschicht im Vergleich zum Subepicardium des linken Ventrikels. Das gleiche Ergebnis brachte eine zweistündige Bypassphase bei Hypercalcämie in Normothermie. Die stärkere Schwellung der Innenschicht in den beiden letztgenannten Experimenten wurde auf eine venöse Obstruktion im Subendocardium bei intakter Kapillarmembran zurückgeführt. NELSON et al (270) stellten nach dreistündiger extrakorporaler Zirkulation nur einen geringen Anstieg im Wassergehalt der linksventrikulären Papillarmuskeln fest, während der Wassergehalt nach 60-minütigem ischämischen Herzstillstand mit lokaler Oberflächenkühlung und anschließender 30-minütiger Reperfusion erheblich anstieg. Der Wassergehalt im Subepicardium wurde nicht bestimmt und es muß hier generell festgestellt werden, daß die meisten Untersuchungen über den myocardialen Wasserhaushalt die gebotene regional differenzierte Betrachtungsweise vermissen lassen.

Das stärkere Ausmaß der Schwellung im Subendocardium bedingt eine überdurchschnittliche Erhöhung des Strömungswiderstandes in dieser Region und wird daher als eine Ursache für die ste-

tige Umverteilung zugunsten der linksventrikulären Außenschicht und des rechten Ventrikels angesehen. Es bleibt die Frage nach der Ursache der unterschiedlichen Schwellung. Es ist eine primär ischämische Genese zu diskutieren. Dieser Schädigungsmechanismus mit seinen deletären Auswirkungen auf die Volumenregulation der Zelle (211) wurde besonders von der Gruppe um JENNINGS bearbeitet (172, 173, 195, 359). Ein solches Gewebsödem wäre die Folge einer Zellschwellung. Eine Ischämie kann nicht die primäre Ursache der stärkeren subendocardialen Schwellung sein: das linksventrikuläre ENDO erhält anfangs die höchste Flußrate und damit das höchste Sauerstoffangebot; trotzdem findet die Umverteilung statt. Die transmuralen Unterschiede im Wassergehalt sind auch bei aerober Stoffwechsellaage der Innenschicht vorhanden. Das absolute Maß der Schwellung läßt weder eine Korrelation mit den Metabolitgehalten erkennen, noch ist sie nach "guter" und "schlechter" Konservierung unterschiedlich. Eine mögliche Ursache stellt die besondere lymphatische und arterielle Gefäßarchitektur des linksventrikulären Subendocardiums dar. Dafür spricht die Kinetik des Umverteilungsvorganges: die Geschwindigkeit der Umverteilung ist zu Beginn der Konservierung hoch und nimmt dann ab (s. S. 54, Abb. 7). Die Geschwindigkeit der Abnahme ist umso höher, je stärker die Innenschicht perfundiert wird. Daher kann die Perfusion des Subendocardiums selbst als Ursache für die überdurchschnittliche Widerstandszunahme angesehen werden. Wegen der reichen subendocardialen Vaskularisation könnte sich das bei kolloidfreier Perfusion aufgehobene Gleichgewicht zwischen Filtration und Rückresorption hier besonders deletär auswirken. Das stärkere subendocardiale Gewebsödem wäre nach dieser Deutung primär interstitieller Natur. Auch der von mehreren Autoren (90, 93, 107) beschriebene subendocardiale Gefäßplexus ist als mögliche Teil-

ursache zu nennen. Es handelt sich um arterielle, ausgedehnt anastomosierende Gefäßarkaden, die direkt von großen oberflächlichen Gefäßstämmen gespeist werden und einen Durchmesser von 50 bis 500 μm aufweisen.

Ein weiterer pathogener Faktor ist in der Unterbrechung des Lymphabflusses zu sehen. PATEK (276) betont die Existenz eines ausgeprägten subendocardialen Lymphgefäßplexus. Aus Befunden von ULLAL et al (344, 345) geht hervor, daß der Lymphabfluß vom Herzen während Hypoxie und Anoxie stark zunimmt. Dies wird als Folge von kapillären Permeabilitätsstörungen interpretiert, so daß dem vermehrten Lymphabfluß die Funktion eines "Entlastungsventils" des Interstitiums zukommt. Die Drainagefunktion wird von BULLON und HUTH (51) in einer elektronenmikroskopischen Studie plastisch beschrieben. Bei Vorhandensein eines interstitiellen Ödems kommt es zu einer starken Zunahme des Lumens der Lymphgefäße, die dann sogar größer als Blutkapillaren werden. Diese Entlastungsmöglichkeit besteht während Konservierung nicht. SYMBAS et al (333) berichten über ein subendocardiales Ödem nach Obstruktion des Lymphabflusses. Die Bedeutung des Lymphabflusses besonders für das Subendocardium geht auch aus Untersuchungen MILLER's et al (251, 252, 253) hervor, die verschiedene endocardiale und subendocardiale Affektionen nach Störung des Lymphabflusses aufzeigten. Auffallend ist, daß MILLER et al (251) im rechtsventrikulären Subendocardium und im Subepicardium keine pathologischen Veränderungen fanden, während die Affektionen im linksventrikulären Subendocardium ausgeprägt waren, obwohl von UHLEY et al (343) auch für den rechten Ventrikel ein ausgedehntes subendocardiales Lymphgefäßnetz beschrieben wurde. Diesem Netz scheint unter pathophysiologischen Bedingungen eine geringere Bedeutung zuzukommen. Die Interpretation als primär vaskulär bedingtes, interstitielles subendocardiales Ödem schließt die Möglichkeit ein,

daß zu einem späteren Zeitpunkt der Konservierung - nach ausreichender Drosselung der Perfusatzufuhr - ein sekundäres ischämisches Ödem bedeutsam wird. Diese Verhältnisse werden noch überlagert durch die Ödemkomponente im Gefolge der hypothermiebedingten Hemmung des transmembranalen Kationentransportes. Von der letzteren Komponente ist das Herz regional gleichmäßig betroffen.

5.2.1.2 Der Energiestoffwechsel

Das ausgewogene Verhältnis zwischen Energiebereitstellung und Energiebedarf ist die Voraussetzung zur Erhaltung von Funktion und Struktur des Myocards. Dieses Verhältnis findet sein stoffliches Äquivalent im Phosphocreatin-Adenylsäuresystem. Die Metabolitkonstellation nach Konservierung läßt daher Schlüsse auf die Güte des Verfahrens zu. Bei einem Vergleich von Metabolitgehalten mit Normalwerten müssen neben speziesbedingten Unterschieden (248, 309, 313) auch Narkoseform und Operationsbedingungen (160, 164), funktionelle Belastung (101, 153, 324) und regionale Unterschiede (35, 105, 119, 170, 171) berücksichtigt werden. Für das Ruhearbeit leistende Hundeherz in Pento-barbitalnarkose gibt MENDLER (246) folgende frischgewichtsbezogene Normalwerte an:

Creatinphosphat: $5,5 \pm 0,5 \mu\text{mol/g}$

Adenosintriphosphat: $4,8 \pm 0,2 \mu\text{mol/g}$

Lactat: $1,0 \pm 0,2 \mu\text{mol/g}$

Bei der Beurteilung der Entnahmetechnik muß zunächst einschränkend gesagt werden, daß das experimentelle standardisierte Verfahren klinisch nicht immer möglich sein wird. Dies gilt besonders für eine mögliche Prämedikation mit Katecholaminen und anderen kardial wirksamen Medikamenten. Der bedeutende Einfluß,

den die Kreislaufsituation des Spenders auf den Energiestoffwechsel nimmt, wurde von LUNDSSGAARD-HANSEN et al (231) beschrieben.

Der Vergleich der Metabolitkonstellation unmittelbar nach Herzentnahme mit den obigen Normalwerten und die Berücksichtigung der Ergebnisse anderer Autoren (43, 140, 155, 339) über die Kinetik von HEP-Zerfall und Lactatakkumulation bei verschiedenen Formen des Herzstillstandes zeigen, daß eine grundsätzliche Änderung der Entnahmetechnik nicht erforderlich ist. Der gegenüber Sauerstoffmangel am empfindlichste Teil - der linke Ventrikel (204) - läßt jedoch im Subendocardium und im Papillarmuskel bereits eine Alteration erkennen, da die CP/ATP-Quotienten in diesen Regionen unter 1 absinken. Nach SPIECKERMANN (325) unterschreitet dieser Wert bei Aerobiose den Wert 1 nicht. Eine starke Zunahme des "glycolytic flux" beim Übergang von aerober zu anaerober Stoffwechsellaage findet jedoch offensichtlich nicht statt.

Folgende Verbesserungsmöglichkeiten sind zu diskutieren:

1. Reduktion der funktionellen Belastung:

Der bedeutende Einfluß der präischämischen Belastung auf Ischämietoleranz und Wiederbelebungszeit ist nachgewiesen (324). HOCHREIN und DÖRING (153) stellten einen deutlichen CP-Abfall bei Steigerung der linksventrikulären Leistung fest. Die Abnahme war bei Druckarbeit stärker als bei Volumenarbeit ausgeprägt. Die ATP-Spiegel reagierten auf Belastungsänderungen nur gering und fielen erst unmittelbar vor manifester Insuffizienz ab. Arbeitsabhängige Änderungen im Milchsäuregehalt waren nicht zu beobachten. Umgekehrt geht eine Reduktion der Herzarbeit mit einem CP-Anstieg einher (42). Die Einstellung eines neuen steady state erfolgt in zehn Sekunden, also sehr rasch (101). Adrenerge Stimulation verursacht ebenfalls einen CP-Abfall (35). Aufgrund der referierten Befunde wäre der Einsatz von β -Rezeptorenblockern,

die Gabe von Calciumantagonisten (139) und die Durchführung einer kontrollierten Blutdrucksenkung unmittelbar vor Herzentnahme zu erwägen.

2. Die Verwendung einer kardioplegischen Lösung zur Herzentnahme: Der Gehalt an energiereichen Phosphaten sinkt umso stärker ab, je länger das Herz unter ischämischen Bedingungen schlägt (155). Diese Zeitspanne könnte bei Verwendung einer kardioplegischen Lösung abgekürzt werden. Eine weitere Beschleunigung ist durch Erhöhung des Perfusionsdruckes möglich. FOGLIA et al (102) haben gezeigt, daß eine Steigerung des Perfusionsdruckes nicht mit einer Verstärkung des interstitiellen Ödems einhergehen muß. Im Bereich 30 - 80 mmHg war das Ausmaß des Ödems vom Perfusionsdruck und vom infundierten Volumen unabhängig, sondern von der Osmolarität der infundierten Lösung bestimmt. Demgegenüber betonen STEINER et al (328) bei Untersuchungen am stillstehenden kardioplegisch perfundierten Herzen die Bedeutung des Perfusionsdruckes für die Ödementstehung. Die Bedeutung der Übergangsperiode, Beginn der cardioplegischen Perfusion - Eintritt des Herzstillstandes, auf die HEP-Speicher ist aus Befunden von WRIGHT et al (368) ersichtlich.

3. Pharmakologische Maßnahmen vor Herzentnahme:

Es wird neben der bereits erwähnten Gabe von β -Rezeptorenblockern und Calciumantagonisten auch die Verabreichung von Reserpin, Dipyridamol zur Hemmung des Adenosinabbaus, sowie von Prenylamin empfohlen (231). Hohe Glycogenausgangswerte werden nach ISSELHARD et al (162) durch Glucose-Insulin-Infusionen erreicht, aber auch durch Vorbereitung des Versuchstieres mit Segontin. Während der Glycogenerhöhung keine entscheidende Bedeutung beigemessen werden kann, liegt der wesentliche Effekt einer Segontin-Injektion nach ISSELHARD et al (162) in einer Zunahme des ATP um 12% und des Phosphocreatin um 20%.

Hypothermie bedeutet keine gleichmäßige Verlangsamung des Stoffwechsels, wie vielfach angenommen wird. ZIMMERMANN et al (375) konnten eine unterschiedliche Temperaturabhängigkeit von Stoffwechselprozessen bei Untersuchungen an der perfundierten Rattenleber nachweisen. Wegen der unterschiedlichen Verlangsamung der Prozesse ist mit einer Störung in der zellulären Stoffwechselkoordination zu rechnen. Die Temperaturabhängigkeit von Stoffwechselprozessen wurde bisher hauptsächlich an isolierten Enzymsystemen unter Aufhebung der Kompartimentierung gemessen (149, 265). Systematische Untersuchungen an intakten Organsystemen fehlen weitgehend. Die optimale Konservierungstemperatur muß zwei Voraussetzungen erfüllen: es muß eine ausreichende Senkung der Stoffwechselaktivität erreicht werden und es darf nicht zu schwerwiegenden Störungen in der Stoffwechselkoordination kommen. Für die Praxis ist zwar nur die absolute Abnahme der energiereichen Phosphate entscheidend, weil durch sie die Grenze der Wiederbelebbarkeit markiert wird (43). Für die Aufklärung des Pathomechanismus wäre jedoch ein Einblick in das Räderwerk der Stoffwechselkoordination bei verschiedenen Temperaturen von Interesse. Ausgehend von diesen Überlegungen ist es unzulässig, Stoffwechselwege eines Metaboliten, die unter Normalbedingungen eingeschlagen werden, bei Konservierung vorauszusetzen. Dies sei anhand des von BÜNGER et al (50) vorgeschlagenen Pyruvatzusatz zum Perfusat beispielhaft erläutert. Im Zustand der tiefen Hypothermie kann ohne experimentelle Nachprüfung nicht angenommen werden, daß der Großteil des Pyruvats einer oxydativen Decarboxylierung unterzogen wird und als Substrat in den Zitronensäurezyklus eingeht, wie es unter Normalbedingungen der Fall ist (91). Das vermehrte Angebot an Pyruvat könnte auch den aus der chirurgischen Pathophysiologie bekannten "alanine shunt" (261) einschlagen. Die Befunde von FAEGTMEYER et al (335, 336),

nach denen Hypoxie die Synthese und Freisetzung von Alanin durch den Herzmuskel fördert, weisen in diese Richtung, insbesondere wenn man sie mit den Ergebnissen von GAILLIS und BENMOUYAL (110) kombiniert, nach denen ein hohes Pyruvatangebot die Alaninfreisetzung erhöht. Unter den Bedingungen der Konservierung wäre es daher nicht erlaubt, aus einem Verschwinden von Pyruvat aus dem Perfusat auf eine verbesserte Energiebereitstellung zu schließen: ein Pyruvatverbrauch infolge Transaminierung wäre die Folge eines Proteinkatabolismus. Ein weiterer Grund für den Verzicht auf einen Pyruvatzusatz bestand darin, daß die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit früheren Arbeiten aus diesem Labor gewährleistet sein sollte; es ist nämlich zu erwarten, daß ein Pyruvatzusatz den Perfusatlactatspiegel beeinflusst (91).

Unter dem Gesichtspunkt der mangelhaften Stoffwechselkoordination in Hypothermie sind auch Befunde von PARK et al (275) und KIPNIS et al (190) zu sehen. Bei Untersuchungen am Zwerchfell bzw. M. gastrocnemius der Ratte konnte freie Glucose in der Zelle nur in Hypothermie, nicht aber bei Normothermie nachgewiesen werden. Die genannten Autoren folgern daraus, daß der Transportmechanismus für Glucose durch die Temperatursenkung weniger stark verlangsamt wird als die nachfolgende Phosphorylierung.

Bei der Interpretation der Metabolitgehalte am Ende der Konservierungsphase ist zu bedenken, daß die Konzentrationsangaben frischgewichtsbezogen sind. Die Substrate sind durch das Ödem "verdünnt". Die üblichen Werte für die praktische und theoretische Grenze der Wiederbelebbbarkeit (43) sind daher nicht anwendbar.

Die Lactatkonzentration im Perfusat erweist sich als ein Parameter von hoher Treffsicherheit zur Erkennung von "schlecht"

konservierten Herzen. Subepicardiale Gewebsproben lassen keine Rückschlüsse auf die metabolische Situation in tieferen Lagen des linken Ventrikels zu. Der CP/ATP-Quotient ist auch bei den "schlecht" konservierten Herzen im linksventrikulären Subepicardium und im rechten Ventrikel größer als 1. Es sei auf eine Parallele zur "normalen" Pathophysiologie verwiesen: Man war früher der Ansicht, die akute Coronarkonstriktion ginge nicht mit einem HEP-Abfall einher. Diese Meinung stützte sich auf die Ergebnisse der Analyse ausschließlich subepicardialer Gewebsproben (69, 281). Erst die Untersuchung der subendocardialen Region zeigte den massiven HEP-Abfall (134, 137, 213).

Die "gut" konservierten Herzen lassen keinen Verlust an energiereichen Phosphaten erkennen. Berücksichtigt man den ödembedingten Verdünnungseffekt, dann ist sogar eine Erholung des Stoffwechsels im linksventrikulären Subendocardium festzustellen, die sich im Anstieg der vom Ödem unbeeinflussten CP/ATP-Quotienten dieser Region im Vergleich zum Zustand nach Herzentnahme zeigt.

Es wäre zu prüfen, ob eine weitere Verbesserung der metabolischen Situation durch Injektion von ATP in die Coronarien möglich ist (95, 373). Der Wirkungsmechanismus ist unklar; HOCKERTS et al (154) glauben, eine ATP-Penetration in das Myocard nachgewiesen zu haben.

5.2.1.3 Ursachen des regional unterschiedlichen Energiestoffwechsels in der prognostisch "schlechten" Gruppe

Das Vorhandensein analoger transmuraler Perfusions- und Substratgradienten am Ende der Konservierungsphase, sowie die Tatsache, daß im Papillarmuskel, der die stärkste Einschränkung der Perfusion erfährt, auch die Verschiebung in die anaerobe Richtung am deutlichsten ist, läßt eine ungenügende

Perfusion als Ursache vermuten. Für diese Deutung spricht auch die negative Korrelation zwischen Perfusatlactatspiegel und RF zum linksventrikulären ENDO. Diese Korrelation ist erwartungsgemäß nicht hochsignifikant, da die Verwendung des relativen anstelle des maßgeblichen absoluten Flusses mit einer gewissen Streuung verbunden ist. Außerdem ist anzunehmen, daß in ENDO produziertes Lactat in oberflächlichen Schichten des linken Ventrikels und im rechten Ventrikel metabolisiert wird. Ein analoges Verhalten wurde von OBEID et al (272) bei Coronarkonstriktion beschrieben: Bei Lactatproduktion im ischämischen Bereich nahm das nicht-ischämische Myocard weiterhin Lactat auf. Die Fähigkeit des Herzens, auch bei 5°C Lactat zu verstoffwechseln, hat WISCHNIK (365) gezeigt. Die glycolytische Aktivität im Papillarmuskel kann den Perfusatlactatspiegel wegen seines geringen Massenanteils am Gesamtherzen nicht meßbar beeinflussen.

Da sich jedoch das Ausmaß der subendocardialen Schwellung bei "guter" und "schlechter" Gruppe nicht unterscheidet, ist anzunehmen, daß neben dem Ödem auch noch andere - unbekannte - Faktoren für die Umverteilung der Perfusion verantwortlich sind.

Die Ergebnisse müssen auch Anlaß geben zur Diskussion anderer, perfusionsunabhängiger Gründe für die in der "schlechten" Gruppe stattfindende Verschiebung des subendocardialen Stoffwechsels in die anaerobe Richtung. Es gibt Hinweise in der Literatur, daß das Subendocardium des linken Ventrikels über eine höhere anaerobe Stoffwechselkapazität verfügt als das Subepicardium. LUNDGAARD-HANSEN et al (230) fanden einen positiven transmuralen Gradienten in der Aktivität des glycolytischen Enzymsystems. TOTA (342) stellte einen umgekehrten Gradienten von Enzymsystemen des aeroben Stoffwechsels fest. Bei anoxischem Herzstillstand konnten BRANTIGAN et al (38) im Subendo-

cardium einen schnelleren Anstieg des pCO_2 als in der Außenschicht des linken Ventrikels zeigen. Die zitierten Autoren werten diesen Befund als Ausdruck einer stärkeren anaeroben Aktivität im Subendocardium.

Die Bedeutung der regionalen Unterschiede in der Enzymausstattung während Konservierung ist unklar. Auch unter Berücksichtigung der im Abschnitt "Hypothermie und zelluläre Stoffwechselkoordination" (s. S. 96) gemachten Ausführungen ist es unwahrscheinlich, daß darin die primäre Ursache für die Alteration des subendocardialen Energiestoffwechsels liegt. Es besteht nämlich kein Anlaß, daß diese Faktoren nur bei der prognostisch "schlechten" Gruppe primär wirksam werden sollen. Aus diesem Grunde wird die ungenügende Perfusion von Innenschicht und Papillarmuskel als unmittelbare Ursache für die Verschiebung des Stoffwechsels in die anaerobe Richtung angesehen.

Die hohen coronarvenösen Sauerstoffpartialdrucke (≥ 400 mmHg) bei gleichzeitig vorhandenen Anzeichen eines zellulären Sauerstoffmangels - Anstieg der Lactatkonzentration - erklärt HIRSCHNIK (365) damit, daß die Fähigkeit des konservierten Herzens, aus dem Perfusat Sauerstoff auszuschnüpfen ohne gleichzeitig anaerobe Stoffwechselwege einzuschlagen, bei einem bestimmten venösen pO_2 -Wert ihr Ende findet. Bei der Betrachtung des coronarvenösen Sauerstoffpartialdruckes ist zu bedenken, daß es sich um venöses "Mischperfusat" aus verschiedenen Gefäßgebieten handelt.

5.2.1.4 Das regionale Schädigungsmuster im Vergleich mit histologischen Untersuchungen konservierter Herzen

Ohne an dieser Stelle auf funktionelle Konsequenzen einzugehen, ist festzustellen, daß die Herzen nach Ablauf der Konservierungs-

phase eine mehr oder weniger schwere Alteration von Innenschicht und Papillarmuskel des linken Ventrikels aufweisen. SPRAY et al (327) fanden bei histologischen Untersuchungen konservierter und anschließend orthotop transplantierten Herzen ein regional identisches Schädigungsmuster. Die Konservierungen wurden unter vergleichbaren Bedingungen vorgenommen, insbesondere was Perfusionsdruck (20 cm H₂O), Temperatur ($t = 3^{\circ}\text{C}$) und Dauer (24 h) angeht. Neben den perfusionskonservierten Herzen wurden in einer Vergleichsserie auch Herzen nach 24-stündiger hypothermer Lagerung transplantiert. Bei den gelagerten Herzen fanden die zitierten Autoren fast immer eine vollständige Nekrose des Papillarmuskels, während dies bei der Mehrzahl der perfusionskonservierten Herzen nicht der Fall war. Bemerkenswert erscheint, daß sich die Totalnekrose bei den perfusionskonservierten Herzen auf den Papillarmuskel beschränkte. Die Papillarmuskelnekrosen waren unabhängig vom Konservierungsverfahren stets Koagulationsnekrosen. Die gelagerten Herzen wiesen auch transmurale Koagulationsnekrosen auf, dagegen kaum Nekrosen vom "contraction band type". Transmurale Koagulationsnekrosen traten in der perfusionskonservierten Gruppe niemals auf. Koagulationsnekrosen waren selten und blieben auf die Innenschicht beschränkt.

Eine Koagulationsnekrose findet man nur bei schwerer zellulärer Hypoxie, während der "contraction band type" nur bei leichteren Formen zellulärer Hypoxie zur Beobachtung kommt (293). SPRAY et al (327) fanden also regionale Unterschiede im Schweregrad der Nekrose, die den oben beschriebenen Perfusions- und Stoffwechselverhältnissen entsprechen. Die konservierungsbedingte Schädigung des Papillarmuskels und manchmal auch die Alteration der Innenschicht des linken Ventrikels bei der perfusionskonservierten Gruppe scheint so erheblich zu

sein, daß sie sich im Endeffekt nicht vom Schädigungsgrad bei bloßer hypothermer Lagerung unterscheidet.

Die Befunde COPELAND's (67-A) reihen sich hier zwanglos ein: Die histologische Untersuchung von langzeitüberlebenden, vorher konservierten Transplantaten ergab schwere fibrotische Veränderungen im Subendocardium des linken Ventrikels. Diese ausgeprägte subendocardiale Fibrose war bei einer nicht-konservierten Kontrollserie nicht zu beobachten.

5.2.2 Flußverteilung in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck

Das Ziel dieser Versuchsreihe bestand nicht darin, eine Optimierung nach dem Kriterium "homogene Gewebsperfusion" durchzuführen. Im Vordergrund stand die theoretische Fragestellung. Über die Theorie hinaus eröffnen die Befunde auch Möglichkeiten zur Ödemreduktion.

5.2.2.1 Die inverse Beziehung:

Konservierungszeit - Perfusionsdruck

Die Länge der Konservierungszeit hat auf die Perfusionsverteilung die entgegengesetzte Wirkung wie die Höhe des Perfusionsdruckes nach 12-stündiger Konservierung unter optimierten Bedingungen. Auch der rechtsventrikuläre transmurale Perfusionsgradient läßt sich hier einordnen, da er sich gegenüber beiden Parametern als indifferent erweist.

Aus der überdurchschnittlichen Verbesserung der subendocardialen linksventrikulären Perfusion bei intermittierender Erhöhung des Perfusionsdruckes darf aber nicht auf eine Verbesserung des Konservierungsergebnisses bei ständig erhöhtem Druck geschlossen werden. Aus folgenden Gründen ist das Gegenteil zu erwarten: Eine ständige Erhöhung des Perfusionsdruckes würde zwar zunächst

mit einer überdurchschnittlich verbesserten Perfusion des linksventrikulären ENDO einhergehen - die in einer frühen Konservierungsphase gar nicht erforderlich ist, da zu diesem Zeitpunkt die Perfusion dieser Region ohnehin überdurchschnittlich ist. Aufgrund der vermehrten kapillären Filtration würde jedoch die Entwicklung eines interstitiellen Ödems verstärkt und damit die Umverteilung der Perfusion beschleunigt mit der Folge eines sekundären ischämischen Ödems in diesem Bereich. Mit dieser Vorstellung in Übereinstimmung steht ein Befund WISCHNIK's (365), der bei ständiger Erhöhung des Perfusionsdruckes über 20 cm H_2O eine starke Steigerung der Gewichtszunahme und eine leichte Vermehrung der Lactatproduktion fand. Eine Verminderung des Perfusionsdruckes unter 10 cm H_2O ging mit einer mäßigen Gewichtszunahme und einer massiven Steigerung der Lactatproduktion einher. Das Verhalten im niedrigen Druckbereich ist als primär ischämisches Ödem als Folge einer Substratmangelhypoxydose zu werten. Abb. 10 soll diese Zusammenhänge veranschaulichen.

Offensichtlich ist die Innenschichtischämie eine zwangsläufige Folge des angewendeten Konservierungsverfahrens, ob nun der eine oder andere in Abb. 10 dargestellte Mechanismus die die Hauptrolle spielt. Der Perfusionsdruck von 20 cm H_2O ist der Mittelweg, bei dem das Auftreten der Innenschichtischämie über einen Zeitraum von 24 Stunden hinausgezögert werden kann.

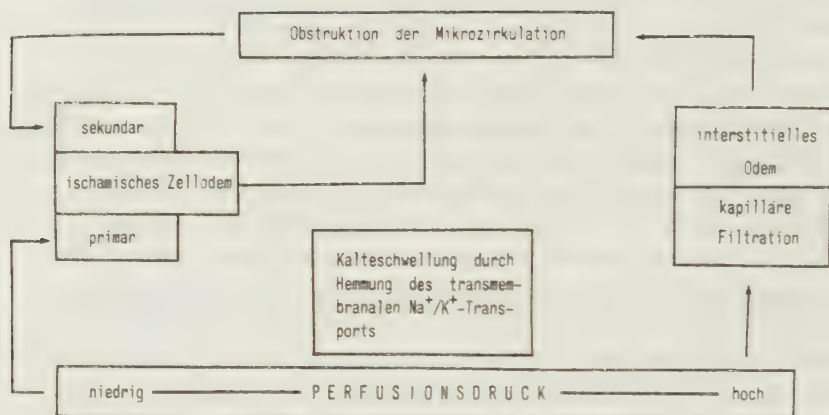


Abb. 10: Subendocardiale Ödementstehung in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck

5.2.2.2 Die Beurteilung von Druck-Flußkurven

Bei Auftragung der Druck-Flußkurven (Abszisse: Druck, Ordinate: totaler Perfusatfluß, Q) ist auffallend, daß die Kurven nicht linear, sondern abwärtskonvex verlaufen, der Strömungswiderstand bei Steigerung des Perfusionsdruckes folglich abnimmt. Hierin besteht ein Unterschied zum Verhalten des Herzens bei vagal induziertem Herzstillstand und maximaler Coronardilatation durch Adenosinininfusion. J.M. DOWNIE et al (86) fanden unter den genannten Bedingungen eine lineare Druck-Flußbeziehung im Bereich von 20 bis 200 mmHg.

Die zitierten Autoren schließen daraus, daß sich das coronare Gefäßbett im Zustand der maximalen Dilatation und bei minimalem Gewebsdruck wie starre, nicht-dehnbare Röhre verhält. Im intramyocardialen Gewebsdruck bestehen zwischen der Versuchsanordnung von J.M. DOWNEY et al (86) und dem Zustand während Konservierung keine Unterschiede. Das unterschiedliche Perfusionsmedium kann man nicht als Ursache für das differente Verhalten ansehen: LEVY und SHARE (216) konnten zeigen, daß die Linearität der Druck-Flußbeziehung bei maximaler Gefäßdilatation vom Hämatokrit der Lösung unbeeinflußt bleibt.

Eine nicht-lineare Druck-Flußbeziehung ist auch bei einer druckreaktiven Vasokonstriktion zu beobachten (358). Eine Steigerung des Perfusionsdruckes führt zu einer verstärkten Konstriktion der Gefäße (myogene Reaktion, Bayliss-Effekt). Die Kurve verläuft abszissenkonkav. Nach GREEN et al (123) ist der Fluß bei Vorhandensein eines autonomen Tonus der Gefäße eine logarithmische Funktion des Perfusionsdruckes, die bei Annäherung an die maximale Vasodilatation in eine lineare Beziehung übergeht. Eine solche myogene Reaktion im Sinne eines autoregulatorischen Verhaltens ist unter Konservierungsbedingungen ausgeschlossen.

Eine vermehrte Shuntfraktion als Ursache der Widerstandsabnahme ist nach den erhobenen Befunden ausgeschlossen.

Im konservierten Herzen kann man zwar von einer Aufhebung des Vasotonus, nicht aber von einer maximalen Vasodilatation ausgehen. Bei Steigerung des Perfusionsdruckes ist mit einer Auffüllung des Gefäßbaumes (262, 263) infolge druckpassiver Vasodilatation zu rechnen. Die Auffüllung führt zu einer Widerstandssenkung, weil sie mit einer Querschnittserhöhung des coronaren Gefäßbettes einhergeht. Die von SCHARF und BROMBERGER-BARNEA (310) vertretene Ansicht, nach der der effektive Kapillar-

druck für das coronare Gefäßvolumen verantwortlich ist, steht mit der entwickelten Vorstellung in Einklang. Die Auffüllungsphase und die Rekrutierung neuer Gefäße - damit ist der zweite Mechanismus genannt - verschiebt sich mit zunehmender Konservierungsdauer in höhere Druckstufen, da mit der Konservierungszeit der kritische Verschußdruck infolge des progredienten perivasalen Ödems ansteigt. Für eine Gefäßrekrutierung sprechen auch Befunde von HELMBERG et al (147), die bei Kaliumchloridstillstand des Herzens mit Hilfe der Hochgeschwindigkeitskinematographie zeigen konnten, daß eine Steigerung des Perfusionsdruckes mit einer Zunahme der perfundierten Kapillaren einhergeht.

Untersucht man den Zusammenhang zwischen Druck und relativem Fluß in den einzelnen Regionen des linken Ventrikels, so fällt bei Betrachtung der Abb. 8 (S. 63) auf, daß die relativen Flüsse zu Papillarmuskel, ENDO, MID und EPI - und damit auch die Umverteilung der Perfusion - eine nahezu logarithmische Abhängigkeit vom Perfusionsdruck aufweisen.

5.2.2.3 Ansatzmöglichkeiten zur Ödemreduktion

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß eine kurzzeitige Steigerung des Perfusionsdruckes nicht zu einer Erhöhung des Flußanteils ohnehin gut perfundierter Regionen führt, sondern eine überdurchschnittliche Steigerung der Perfusion von linksventrikulärem ENDO und Papillarmuskel zur Folge hat.

Diese Eigenschaft des coronaren Gefäßbettes könnte zur Reduktion insbesondere des subendocardialen Ödems ausgenutzt werden. Bei Durchführung eines "coronary flush" (24) nach Konservierung mit einer im Vergleich zum Perfusat hypertonen Lösung kann mit einer Verminderung des linksventrikulären subendocardialen Ödems

besonders dann gerechnet werden, wenn das "flushing" unter höherem Druck erfolgt. Bei Untersuchungen an einer isovolumentrischen, nicht-rezirkulierenden Rattenherzpräparation konnten SMITHEN et al (321) durch Zusatz von Mannitol zum Perfusat eine deutliche Senkung des Wassergehaltes im Vergleich zum Zustand nach vorausgegangener 15-minütiger Anoxie erreichen. Der Mannitolzusatz führte auch zu einer besseren Erholung in der Reperfusionsphase. Die zitierten Autoren machen dafür die Wirkung der hypertonen Lösung auf den myocardialen Wassergehalt verantwortlich. Bei der Untersuchung der ultrastrukturellen Alterationen beschrieb die gleiche Arbeitsgruppe (58) eine deutliche Rückbildung postanoxischer Alterationen durch Perfusion mit einer hypertonen Mannitol-Ringer-Lösung. FOGLIA et al (102) fanden eine leichte Zunahme des Wassergehaltes bei Durchführung einer Kardioplegie mit einer kristallinen isoosmolaren Lösung. War die kardioplegische Lösung hyperosmolar oder hyperonkotisch, so kam es zu einer Abnahme des Wassergehaltes. Über die günstige Wirkung einer hypertonen Mannitollösung auf die Durchblutung des Subendocardiums nach 120-minütiger Okklusion des R. interventricularis berichteten WILLERSON et al (363): das nach dieser Okklusionszeit üblicherweise ausgeprägte "no reflow phenomenon" (89, 196, 200) war bei Gabe der hypertonen Mannitollösung deutlich abgeschwächt.

Als Möglichkeit der Ödemprophylaxe ist der Zusatz kolloidosmotischer Substanzen zum Perfusat zu diskutieren, wobei ein erhöhtes kapilläres "leakage" (294, 332) während Konservierung angenommen werden muß. Eine solche Änderung des Perfusates hätte Auswirkungen auf dessen Viskosität und würde eine Neubestimmung der "optimierten Bedingungen" erforderlich machen. Das Für-und-Wider des Dextranzusatzes ist ausführlich bei WISCHNIK (365) erörtert. Die Ansichten über den Nutzen

dieser Maßnahme gehen weit auseinander. THEOBALD (338) konnte keinen positiven Effekt feststellen, während LEVITSKY et al (214) durch Zusatz von Dextran zu ihrem aus filtriertem Plasma bestehenden Perfusat die Entwicklung eines interstitiellen Ödems verhindern konnten. Die Verwendung von Hydroxyäthylstärke als kolloidal wirksames Agens erscheint nach Befunden von STEINER et al (328) erfolgversprechend. Bei nicht-pulsatiler Perfusion des stillgelegten Herzens mit einem Druck von 20 mmHg bei 20°C war auch nach zwei Stunden keine Widerstandserhöhung zu verzeichnen. Wurde mit 60 mmHg perfundiert, so war der Fluß nach zwei Stunden um 90% abgefallen.

Setzten die zitierten Autoren dem kardioplegischen Perfusat Erythrocyten bis zu einem Hämatokrit von 20% zu, so kam es auch bei Perfusion mit 60 mmHg zu keinem Anstieg des Coronarwiderstandes. Über den positiven Effekt eines Erythrocytenzusatzes zum Perfusat berichteten auch SUAUDEAU und KOLOBOW (330). Die Perfusion isolierter Lammherzen bei 13°C mit einem zellfreien Medium führte zu einem progressiven interstitiellen Ödem und zu einem Anstieg des Coronarwiderstandes. Bereits durch einen geringen Erythrocytenzusatz (Hk 2-5%) konnten diese pathologischen Veränderungen verhindert werden. Während SUAUDEAU und KOLOBOW (330) den protektiven Effekt der zellulären Elemente im Perfusat nicht plausibel deuten können, sprechen STEINER et al (328) von einer "Druck-Puffer-Wirkung" der Erythrocyten: die roten Blutkörperchen führen zu einer derartigen Verminderung des hydrostatischen Druckes in den Kapillaren, daß der onkotische Druck des Perfusates den hydrostatischen übersteigen kann.

5.2.3 Die parabiotische Wiederbelebung

5.2.3.1 Kritik des parabiotischen Modells

Es sollte lediglich die etwa 50-minütige Reperfusionsphase nach orthotoper Transplantation bei extrakorporaler Zirkulation simuliert werden. In Analogie zur ventrikulären Druckentlastung bei Wiederbelebung am Bypass wurde das Herz in leerschlagendem Zustand über einen allogenen Wirt wiederbelebt. Auf eine Simulation der Verhältnisse nach Abgang von der Herz-Lungenmaschine wurde verzichtet. Das isovolumische Präparat erschien dazu angesichts der vorgegebenen Fragestellung nicht geeignet: alleine die subendocardialen Anschlagzuckungen im isovolumischen Präparat und deren Folgen beeinflussen die Durchblutung der Innenschicht wesentlich.

Es soll hier nicht in extenso diskutiert werden, inwiefern von Ergebnissen im isovolumischen Präparat auf das Verhalten nach Transplantation geschlossen werden darf. Die Befunde von BEMIS et al (22), die die Bedeutung des rechtsventrikulären Druckes, der im isovolumischen Präparat nicht berücksichtigt wird, auf Geometrie und Funktion des linken Ventrikels untersucht haben, legen eine skeptische Einstellung nahe. Bei Schwankungen in der rechtsventrikulären Füllung ist der linksventrikuläre enddiastolische Druck als Indikator für Volumen und Funktion des linken Ventrikels unbrauchbar. TAYLOR et al (337) zeigten, daß Änderungen im rechtsventrikulären enddiastolischen Druck von nur 5 mmHg einen Fehler von 30 bis 50% induzieren, wenn man das linksventrikuläre Volumen anhand der Druck-Volumenbeziehung abschätzen will. KELLY et al (183) fanden schließlich eine Abnahme des linksventrikulären $dp/dt_{\max}$ bei Erhöhung des enddiastolischen Druckes im rechten Ventrikel. Eben damit ist nach orthotoper Transplantation wegen der relativen Fulmonalstenose als Folge der Anastomose zu

rechnen. Der Bedeutung dieser Einflüsse wird das isovolumentrische Präparat nicht gerecht.

Die langsame Steigerung des Perfusionsdruckes auf 80 mmHg im Modell entsprach dem Reperfusionsmodus am Bypass nach orthotoper Transplantation, wobei es jedoch gelegentlich wegen des Abfalls im systemischen Gefäßwiderstand nicht möglich war, dieses Druckniveau zu halten. Zur Klärung der Frage, ob das gewählte Druckniveau für die Erholung des Myocards optimal ist, sind die in der Literatur mitgeteilten Befunde (2, 11, 49, 189, 323, 340, 341) nur bedingt geeignet, da die meisten Autoren keine exakten Angaben über das Ausmaß der Hämodilution machen.

Die Stabilität einer parabiologischen Präparation ist wegen der fortgesetzten Mikroembolisierung, die sich paradoxerweise in einem Abfall des coronaren Gefäßwiderstandes äußert (280, 285, 307), zeitlich beschränkt. Die pathogene Wirkung der multiplen Mikroembolisierung konnte durch MONROE et al (259) bei Untersuchungen am isolierten Herzen verifiziert werden. Die wiederholte Injektion exzessiver Microspheremengen ($\varnothing$ 10 μ m) zog jeweils einen starken Anstieg des Coronarflusses nach sich. Als Ursache vermuteten die zitierten Autoren die Freisetzung vasoaktiver Substanzen im Gefolge der Zellschädigung (26, 300). Die Rückkehr des Coronarflusses zum Ausgangswert war mit einem Anstieg des LVEDP vergesellschaftet. Nach KUMAR et al (205) ist dieser Anstieg für die Einschätzung des Grades der Mikroembolisierung sogar ein besserer Parameter als die Flußänderung. Als kausaler Faktor der Mikroembolisierung wurde von der gleichen Arbeitsgruppe (111) die Einschaltung einer Rollerpumpe in den parabiologischen Kreislauf erkannt. Da jedoch auch in der Reperfusionsphase an der Herz-Lungenmaschine eine Rollerpumpe in den extrakorporalen Kreislauf eingeschaltet ist, wird die Rollerpumpe im

parabiotischen Modell aus Gründen des Realitätsbezuges als erforderlich angesehen. Eine Diskrepanz zwischen Modell und Wirklichkeit besteht darin, daß die Oxygenator-bedingte Blut-traumatisierung im Modell nicht vorhanden ist. Die Schädigung des Herzens während parabiotischer Wiederbelebung ist auch wegen der "Pufferwirkung des Wirtshundes" (34, 75) und insbesondere infolge der Filterfunktion seiner Lunge (1) geringer als während Reperfusion am Bypass.

Insgesamt kann man jedoch von einer ausreichenden Übereinstimmung ausgehen. Dies gilt auch für den immunologischen Aspekt und für das Ausmaß der Hämodilution.

5.2.3.2 Die regionale Myocarddurchblutung

Die weitgehende Rückbildung der transmuralen Verteilungsstörung im linken Ventrikel ist der wichtigste Befund während der Reperfusionsphase. Sie kann nicht durch eine bloße passive Reaktion des coronaren Gefäßbettes auf den im Vergleich zur Konservierungsphase erhöhten Perfusionsdruck im Sinne der in 5.2.2 diskutierten Mechanismen erklärt werden. Die Zunahme des subendocardialen Flußanteils ist ein dynamischer Vorgang, da sie auch bei konstantem Druckniveau kontinuierlich fortschreitet (s. Abb. 7, S. 54) und schließlich zur Umkehr des transmuralen Gradienten führt. Da die parabiotische Wiederbelebung konservierter Herzen mit einer Abnahme des Herzgewichtes einhergeht (365), ist eine besonders linksventrikulär subendocardial lokalisierte Ödemausschwemmung als Ursache der Gradientenumkehr zu diskutieren, wenn man die Bedeutung des perivascularalen Ödems für den Gefäßwiderstand bedenkt und sich den Wegfall wichtiger Determinanten der regionalen Myocarddurchblutung im leerschlagenden Herzen vor Augen hält.

CUTARELLI und LEVY (72) haben betont, daß die regionale Verteilung der Durchblutung eine Funktion des intraventrikulären Druckes ist. Ein luminaler Druckaufbau schränkt vorwiegend die Durchblutung der Innenschicht ein (167). Verantwortlich dafür ist der positive transmurale Druckgradient während Systole. Übereinstimmung besteht darüber, daß ein solcher Gradient existiert; die Höhe des intramyocardialen Druckes wird jedoch unterschiedlich angegeben (6, 10, 37, 146, 191, 239, 367). Die Streitfrage besteht darin, ob der Gewebsdruck der Innenschicht während Systole den luminalen Druck überschreitet. Der systolische Gewebsdruckgradient mit seinen negativen Folgen für die Durchblutung der Innenschicht ist im leer-schlagenden Herzen nicht vorhanden. Es wäre denkbar, daß auch die systolische Verkürzung der Muskelfasern an sich und die daraus folgende Änderung der Ventrikelgeometrie eine systolische Umverteilung bewirken könnte. Dafür spräche, daß die oberflächlich gelegenen Hauptstämme rechtwinklig Äste zur Versorgung der tiefen Lagen abgeben (122); ein "Abknicken" dieser Gefäße könnte vor allem die subendocardiale Durchblutung beeinträchtigen. J.M. DOWNEY et al (83) konnten jedoch zeigen, daß dies nicht der Fall ist. Eine systolische Faserverkürzung ohne ventrikulären Druckaufbau erhöht zwar den Strömungswiderstand, die Erhöhung weist aber eine homogene transmurale Verteilung auf. Die systolische Umverteilung des Blutflusses weg vom Subendocardium des linken Ventrikels ist an die luminale Druckentwicklung gebunden. Unter physiologischen Bedingungen besteht trotz der systolischen Inhibierung der Innenschichtdurchblutung kein transmuraler Gradient. Hebt man die luminale Druckentwicklung auf, läßt man ein normales Herz also leer schlagen, so ist in der Innenschicht des linken Ventrikels eine höhere Durchblutung als in der Außenschicht zu erwarten. Die Befunde von YIPINTSOI et al (371) bestätigen diese Vermutung. Bei Messungen mit 125-I-Antipyrin fanden sie im

leerschlagenden linken Ventrikel einen positiven transmuralen Gradienten. Im übrigen gelten die in 5.2.1.1 (s. S. 87) gemachten Ausführungen.

Der während Konservierung vorhandene positive transmurale Gradient im rechten Ventrikel zeigte eine Nivellierungstendenz. Im Gegensatz zum linken Ventrikel ist im rechten Ventrikel eine gute Übereinstimmung der Schichtenperfusion im leerschlagenden und im arbeitenden Herzen zu erwarten, wenn man mit BAIRD et al (10) davon ausgeht, daß der rechtsventrikuläre subendocardiale intramyocardiale Druck etwa 85% des systolischen luminalen Druckes ausmacht. Dieser Druck bewegt sich in der Größenordnung des Kapillardruckes. In Übereinstimmung mit diesen Überlegungen wird die transmurale Durchblutung des rechten Ventrikels als homogen beschrieben (12, 269). ARCHIE et al (5) und DOMENECH et al (78) fanden ein leichtes Übergewicht der subendocardialen Durchblutung.

Eine signifikante Redistribution zwischen den Ventrikeln fand nicht statt. Das Durchblutungsverhältnis LV/RV lag auch nach 40-minütiger Wiederbelebung deutlich unter dem mit verschiedenen Methoden bestimmten Normbereich von 1,25 - 1,60 (78, 218, 221, 279).

Die "Reperusionsfähigkeit" des linksventrikulären Papillarmuskels als der am stärksten alterierten Region verdient besondere Erwähnung. Der Anstieg des relativen Flusses zum Papillarmuskel war auch bei der prognostisch "schlechten" Gruppe ausnahmslos vorhanden. Auch in dieser Gruppe war die Schädigung offenbar nicht so erheblich, als daß sie ein "no reflow phenomenon" zur Folge hätte.

5.2.3.3 Der Lactatstoffwechsel (16, 27, 33, 54, 187, 188, 197, 198)

Bei der Interpretation von arteriovenösen Lactatbilanzen ist der Funktionszustand des Herzens zu berücksichtigen. Anders als bei Belastung, wo das Lactat ein wesentlicher Energieträger ist (150, 188), wurde für das nicht-arbeitende, leerschlagende Herz nur eine sehr geringe Extraktion von Milchsäure festgestellt (186). GEHL und VOSS (116) fanden nach aerober Wiedererwärmung des Herzens aus tiefer Hypothermie noch für längere Zeit eine negative arteriovenöse Milchsäurebilanz, die sie nicht durch Ausschwemmung des in der hypothermen Anoxiephase akkumulierten Lactats sondern nur durch Neubildung erklären konnten. In der vorliegenden Studie war die arteriovenöse Lactatbilanz ausgeglichen, so daß sich keine Hinweise auf eine konservierungsspezifische Schädigung ergeben. Es ist allerdings zu bedenken, daß bei Verwendung von coronarvenösem Mischblut die Erkennung einer fokalen Ischämie nicht möglich ist, da bei gleichzeitiger Nettoproduktion im ischämischen Bereich die Lactataufnahme im normalen Myocard persistiert (134, 272).

Auf die Bestimmung des von HUCKABEE (159) eingeführten "excess lactate" und der darauf aufbauenden "prozentualen anaeroben Stoffwechselrate" (227) wurde verzichtet; die Validität dieser Größen ist zweifelhaft (119, 202, 273).

5.2.3.4 Anstieg des coronaren Gefäßwiderstandes - Zunahme der Sauerstoffausschöpfung (39, 40, 41, 178)

Die Widerstandszunahme war durch eine Steigerung des Vasomotorentonus (70) bedingt und stellt nicht etwa einen irreversiblen Endzustand nach multipler Mikroembolisierung dar. Für

diese Ansicht spricht der Abfall des Gefäßwiderstandes nach Injektion von Nifedipine (139). Es ist auch eine Beeinflussung des Coronarwiderstandes durch Hyperkapnie (55), Störungen im Säure-Basenhaushalt (125) und durch den arteriellen Sauerstoffpartialdruck (56, 76, 164, 320) beschrieben. Die beiden erstgenannten Einflußgrößen lagen im physiologischen Bereich, der arterielle Sauerstoffpartialdruck bewegte sich zwischen 100 und 200 mmHg, so daß auch von dieser Seite eine nennenswerte Beeinflussung des Coronarwiderstandes nicht zu erwarten ist (208, 209).

Die Sauerstoffausschöpfung durch das konservierte Herz nahm zwar im Laufe der Wiederbelebungsphase ständig zu, der für das Ruhearbeit leistende Herz gültige Normalbereich von 70 - 75% (249) wurde jedoch nicht erreicht. Es muß aber auch hier der Funktionszustand des wiederbelebten Herzens berücksichtigt werden. Im leerschlagenden Herzen ist die Sauerstoffausschöpfung herabgesetzt (127, 176, 229, 238). Die Zunahme der coronarvenösen Sauerstoffsättigung bei funktioneller Entlastung wurde durch mikrophotospektrometrische Untersuchungen, bei denen eine regional differenzierte Betrachtung möglich ist, bestätigt. GAMBLE et al (112) fanden am isovolumischen Präparat im Subendocardium des linken Ventrikels eine höhere Sauerstoffausschöpfung als in der Außenschicht. Eine systolische Entlastung war mit einem Anstieg der subendocardialen Sauerstoffsättigung sogar über den Wert der Außenschicht vergesellschaftet.

Der zeitliche Verlauf der Sauerstoffausschöpfung liefert keinen Hinweis auf eine konservierungsbedingte Störung der Sauerstoffutilisation in der Wiederbelebungsphase.

5.2.4 Die orthotope Transplantation

5.2.4.1 Die regionale Myocarddurchblutung

Das konservierte Herz zeigte in der Reperfusionsphase am Bypass das gleiche Verhalten wie bei Wiederbelebung im parabiologischen Präparat. Der Abfall des linksventrikulären subendocardial-subepicardialen Durchblutungsverhältnisses nach Übernahme der Kreislaufast ist durch das Hinzutreten der systolischen subendocardialen Flußbeschränkung bei luminaler Druckentwicklung bedingt. Die Abnahme ist daher zu erwarten und nicht etwa Ausdruck einer zusätzlichen Schädigung der Innenschicht. Auch COHN et al (62) beobachteten nach Abgang von der Herz-Lungenmaschine eine Verschiebung des transmuralen Durchblutungsverhältnisses zugunsten der Außenschicht. Ein positiver transmuraler Gradient im leerschlagenden Herzen ist die Voraussetzung für eine uniforme transmurale Durchblutung bei luminaler Druckentwicklung. Der negative transmurale Gradient bei den konservierten Herzen nach Übernahme der Kreislaufast und der Vergleich mit der nicht-konservierten orthotop transplantierten Kontrollgruppe zeigen jedoch, daß die subendocardialen Gefäße in der Reperfusionsphase ihre diastolische vasodilatatorische Kapazität zur Kompensation der systolischen Flußbeschränkung noch nicht vollständig zurückgewinnen.

Es ist auch eine Störung der coronaren Autoregulation (174) zu vermuten. Eine mangelhafte Tonisierungsfähigkeit der subepicardialen Gefäße hätte einen "coronary steal effect" (229) zur Folge. Auf diese Möglichkeit weist ein Analogieversuch von BACHE et al (7) hin. Nach kurzzeitiger Coronarokklusion beobachteten die genannten Autoren im Stadium der reaktiven Hyperämie dann eine Minderdurchblutung der Innenschicht, wenn

der arterielle Einfluß auf das Ausgangsniveau begrenzt wurde. Trotz unter Normalbedingungen adäquater Blutversorgung kam es zur Innenschichtischämie; diese ist durch die gestörte Balance im Vasotonus zwischen Innen- und Außenschicht bei unverändert wirksamem Gewebsdruckgradient erklärbar.

Die Erhöhung der linksventrikulären diastolischen Drucke hat ebenfalls negative Auswirkungen auf die subendocardiale Durchblutung (151, 306).

Man wird davon ausgehen müssen, daß selbst eine geringgradige subendocardiale Mangeldurchblutung nachteilige Folgen für diese Region mit sich bringt - insbesondere, wenn man bedenkt, daß bereits unter Normalbedingungen die Sauerstoffausschöpfung des arteriellen Blutes in der Innenschicht höher als in der Außenschicht ist und der Energieumsatz um 20 - 30% über demjenigen der Außenschicht liegt (356), was sich auch an einer stärkeren Faserverkürzung in der Innenschicht zeigt (326, 372).

Dieses Mißverhältnis zwischen Angebot und Nachfrage im Subendocardium wird durch die - notwendige - inotrope Stimulation noch verstärkt. FORTUIN et al (104) konnten zeigen, daß durch die Gabe von Isoprenalin das endocardial-epicardiale Durchblutungsverhältnis abnimmt. Auch Calcium fand zur inotropen Stimulation Verwendung. Auf seine Rolle in der Pathogenese der irreversiblen Kontraktur wird später eingegangen, hier sei nur die Wirkung dieses Pharmakons auf die regionale Sauerstoffausschöpfung erwähnt. MONROE et al (260) konnten zeigen, daß bei Calciumgabe die venöse Sauerstoffsättigung im Subendocardium bis auf 2% absinkt. GRIGGS et al (136) fanden einen deutlichen Anstieg des Lactat/Pyruvat-Verhältnisses während β -adrenerger Stimulation bei gleichzeitiger Stenosierung der Coronararterien. Die subepicardiale Metabolitkonstellation zeigte nur eine geringe Alteration. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen in der

Innenschicht als Folge einer β -adrenergen Stimulation sind allgemein bekannt (99, 334).

Ob die Aufhebung der räumlichen Heterogenität der Myocard-durchblutung innerhalb einer Schale (92, 103, 194, 345) ein Charakteristikum des transplantierten Herzens ist, kann nicht entschieden werden, da die Rezirkulationsfraktion nicht bestimmt wurde. Sollten diese Heterogenitäten, die auch bei Messung der regionalen venösen Sauerstoffsättigungen festgestellt wurden (112, 356) jedoch aufgehoben sein, so ist auch darin ein pathogener Faktor zu sehen, da nach GAMBLE et al (112) diese zyklischen Schwankungen Ausdruck des periodischen Wechsels zwischen Arbeits- und Erholungsphase sind.

Der linksventrikuläre Papillarmuskel ist auch bei orthotoper Transplantation nicht-konservierter Herzen besonders gefährdet. STINSON et al (329) berichteten über eine vollständige Infarzierung des hinteren und vorderen Papillarmuskels bei Langzeitüberleben. Ähnliche Befunde liegen von BIEBER et al (29, 30) vor. Die Folgen der Papillarmuskelnekrose werden hier nicht diskutiert; sie sollten jedoch nicht überschätzt werden: HAGI et al (143) stellten fest, daß selbst eine totale Papillarmuskeldysfunktion akut keine Mitralinsuffizienz induziert.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die konservierten Herzen bereits mit einer regional unterschiedlichen Vorschädigung zur Transplantation kommen. Die Schädigung ist besonders dort ausgeprägt, wo das Herz ohnehin vulnerabel ist - im Papillarmuskel und im Subendocardium des linken Ventrikels (141, 157).

5.2.4.2 Der Energiestoffwechsel nach Wiederbelebung

Die Abnahme der energiereichen Phosphate während Implantation des Herzens muß nicht notwendig zu einer Herzinsuffizienz führen. FEINSTEIN (98) zeigte, daß die Leistung trotz einer beträchtlichen Verminderung der energiereichen Phosphate normal bleiben kann; nach GERLACH et al (117) stellt sich schon nach kurzer Zeit ein fast normales Verteilungsmuster der einzelnen Nucleotidfraktionen auf reduziertem Niveau ein. Bei einem normalen ATP/ADP-Quotienten ist trotz erniedrigtem ATP-Spiegel eine ausreichende Druck- und Volumenarbeit möglich, wenn auch die anfängliche Anpassungsbreite herabgesetzt ist (163). Die zur Resynthese der einzelnen Substrate des Energiestoffwechsels benötigte Zeit ist unterschiedlich. Nach GERLACH et al (117) dauert es mehrere Tage bis in der Kaninchenniere nach Ischämie wieder normale Adeninnucleotidspiegel anzutreffen sind. Für das Herz geben ISSELHARD et al (166) einen Zeitraum von 14 Tagen an. Es ist jedoch die Frage, ob ein stabiles Verteilungsmuster der Adeninnucleotide auf reduziertem Niveau überhaupt erreicht wird, das als Ausgangsbasis für die de-novo-Synthese von Adeninnucleotiden dienen könnte, oder ob es nach Wiederbelebung zu einem weiteren Abfall kommt. Befunde verschiedener Autoren sprechen für diese Möglichkeit. BENSON et al (23) stellten nach einer 45-minütigen Anoxieperiode den üblichen HEP-Abfall fest. Nach einer 30-minütigen Wiederbelebung war das CP fast wieder auf Ausgangswerte angestiegen, das ATP jedoch noch weiter abgefallen. Die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen lassen sich hier einreihen (52, 60). Die Bedeutung der Anoxiedauer für die Fähigkeit zur ATP-Resynthese geht aus Untersuchungen von DANFORTH et al (74) hervor. Nach 15-minütiger Ischämie konnten die zitierten Autoren eine schnelle und vollständige Resynthese von ATP feststellen. Untersuchungen von LEVITSKY et al (215) zeigen jedoch, daß auch längere Perioden

normothermer Ischämie nicht zwangsläufig mit einem progressiven ATP-Verlust einhergehen müssen. Nach einer 30-minütigen Reperfusion im Anschluß an eine einstündige normotherme Ischämie konnten die zitierten Autoren wieder einen ATP-Anstieg im Vergleich zum postischämischen Ausgangswert nachweisen.

5.2.4.3 Der pathologisch-anatomische Befund

Die beobachteten fokalen Schädigungen sind nach Myocardischämie und inotroper Stimulation ein gewöhnlicher Befund (311) und bedürfen keiner näheren Erläuterung.

Als Besonderheit wiesen die konservierten Herzen bei Sektion die Merkmale einer irreversiblen Kontraktur auf. Es sind zwei Entstehungsmechanismen zu unterscheiden:

1. Das Calcium-Paradox: Es tritt auf, wenn das Herz nach kurzzeitiger Perfusion mit einer Calcium-freien Lösung mit einem Calcium-haltigen Medium reperfundiert wird (302, 374). Ein solcher Schädigungsmechanismus ist hier ausgeschlossen. Das zur Konservierung verwendete Perfusat war Calcium-haltig (s. Tab. 1, S. 7).

2. Das "stone heart phenomenon": Die Arbeitsgruppe um COOLEY (65, 369) hat diesen Begriff für die bei herzchirurgischen Eingriffen gelegentlich zur Beobachtung kommende irreversible Kontraktur geprägt. KATZ und TADA (181, 182) machten dafür einen ATP-Mangel verantwortlich. Für diese Ansicht sprechen Untersuchungen von HEARSE et al (145), denn die zitierten Autoren fanden eine enge Korrelation zwischen myocardialen ATP-Gehalten und dem Beginn der Kontraktur. Über die Rolle des Calcium in der Pathogenese des "stone heart" (316, 317) besteht in der Literatur keine vollständige Übereinstimmung. HEARSE et al (145) verneinen einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Kontrakturentstehung und myocardialem Calciumhaushalt, räumen jedoch ein, daß

Calcium für das Ausmaß der Kontraktur mitbestimmend ist. Andere Autoren (206, 369) sehen in den bekannten ischämiebedingten Störungen des Calciumhaushaltes die Ursache für die Kontrakturentstehung. JAMARKANI et al (169) schließlich unterscheiden zwei Kontrakturformen: eine Calcium-sensitive, ATP-abhängige und eine Calcium-unabhängige, ATP-abhängige Kontraktur. Einigkeit besteht also darüber, daß dem Calcium im Zusammenhang mit der Kontraktur eine negative Rolle zugeschrieben wird. Daher sollte auf die bis jetzt durchgeführte inotrope Stimulation mit Calcium in Zukunft verzichtet werden. Die Ergebnisse von SHINE et al (319) zeigen deutlich den Einfluß des Blutcalciumspiegels in der Reperfusionsphase auf das Ausmaß der ischämiebedingten Schädigung.

Ob die beobachtete Kontraktur der konservierten Herzen Folge eines progredienten ATP-Verlustes ist oder durch die wiederholte Calciumgabe bedingt ist, kann nicht entschieden werden.

5.2.5 Der Shuntfluß

Ein arterioluminales Shunting von 15 μ m-Spheres findet im linken Ventrikel unter den in 2.2.3 (s. S. 27) beschriebenen Versuchsbedingungen nicht statt. Das erhebliche "non trapping of microspheres" während Konservierung und parabiotischer Wiederbelebung kann durch arterioluminale Gefäßverbindungen, durch eine insuffiziente Aortenklappe oder durch die freiliegenden Arterierstümpfe des Vorhofmyocards zustande kommen. Die quantitative Bedeutung der einzelnen Faktoren für die Kurzschlußdurchblutung im parabiotischen Präparat ist nicht geklärt. Es sollten daher Versuche in dieser Richtung unternommen werden. In diesem Kapitel werden die in der Literatur mitgeteilten - teilweise widersprüchlichen - Befunde und Erklärungen zur Diskussion gestellt.

1. arterioluminale Gefäßverbindungen:

Man unterscheidet zwischen thebesischen Venen (254) - das sind Verbindungen zwischen dem coronarvenösen System und den Herzkammern - und direkten Gefäßverbindungen zwischen Coronarästen und Ventrikeln, wie sie WEARN et al (354) durch Serienschnittuntersuchungen zeigen konnten. Die zitierten Autoren unterschieden zwischen kurzen direkten arterioluminalen Verbindungen und arteriosinusoidalen Gefäßen. Aus dem histologischen Aufbau der letzteren schlossen sie, daß die arteriosinusoidalen Gefäße am Stoffaustausch teilnehmen. Die beschriebenen direkten Gefäßverbindungen konnten bei Untersuchungen an Ausgußpräparaten weder von JAMES (167) noch von WAGNER und POINDEXTER (350) bestätigt werden. Auch die mikroangiographischen Untersuchungen von ESTES et al (90) ergaben keinen Hinweis für die Existenz solcher Gefäße. PRINZMETAL et al (263) injizierten radioaktiv markierte Glaskugeln in die Coronarien und schlossen aus den Ergebnissen auf das Vorhandensein von arterioluminalen Kanälen mit einem Durchmesser von 70 bis 220 μm . Diese Auffassung ist jedoch nicht zu vereinbaren mit Befunden von BASSINGTHWAIGHTE et al (18), die feststellten, daß den arterioluminalen Gefäßverbindungen immer ein Kapillarbett vorgeschaltet ist. Direkte Verbindungen zwischen Arteriolen und Sinusoiden existieren nach der zitierten Untersuchung nicht. Aus dieser Zusammenstellung ist ersichtlich, daß die anatomischen Untersuchungen ein widersprüchliches Bild liefern.

Untersuchungen über das Ausmaß der Drainage nach luminal führten in Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Nach GREGG (162) spielt die Drainage nach luminal keine große Rolle. Bei Untersuchungen am parabiologischen Präparat fanden HAMMOND et al (144) jedoch durchschnittlich nur 52% des Einflusses in die A. cor. sin. im Coronarsinus. Hier besteht eine erhebliche Abweichung vom Normalwert, der mit

80 - 90% angegeben wird und auch unter verschiedenen Kreislaufbedingungen konstant bleibt (126). Eine Andeutung über den Einfluß der experimentellen Bedingungen auf das Ausmaß des arterioluminalen Flusses findet sich bei BEUREN et al (28). Die zitierten Autoren maßen dem arterioluminalen Fluß am stillstehenden Herzen eine größere Bedeutung als am schlagenden Herzen zu. Quantitative Angaben wurden jedoch nicht gemacht. Über das Ausmaß einer Blutversorgung des Myocards von luminal her bestehen unterschiedliche Ansichten. Nach FIXLER et al (100) spielt dieser Versorgungsweg keine Rolle. Befunde von MOIR (257) stehen mit dieser Ansicht in Einklang. Nach MYERS und HONIG (268) spielt jedoch die Durchblutung von luminal her - obwohl sie nur 4% der Gesamtdurchblutung ausmacht - für die Versorgung der tiefen Spiral- und Papillarmuskeln eine wesentliche Rolle.

2. Die Insuffizienz der Aortenklappe:

Von vielen Autoren, die an isolierten Herzpräparationen arbeiteten, wurde eine Aorteninsuffizienz für das Aufscheinen größerer Mengen von Perfusat im linken Ventrikel verantwortlich gemacht. Eine Differenzierung zwischen Insuffizienzfraktion und arterioluminalem Fluß wird in der Regel nicht durchgeführt.

GEHL (115) fand bis zu 20% des Coronarflusses im linken Ventrikel. Den Anteil des arterioluminalen Flusses konnte er nicht angeben, weil er eine Insuffizienz der Aortenklappe nicht ausschließen wollte. FEDER (96) spricht in Zusammenhang mit einer parabiologischen Präparation sogar von Fällen, in denen "die Aortenklappen von Natur aus insuffizient waren". Auch MÜLLER-BUCHHELTZ (266) geht von einer Aorteninsuffizienz bei einer isolierten Herzpräparation aus. JORDAN und LOCHNER (175) fanden bei retrograder Perfusion des stillstehenden Meerschweinchenherzens mit einer Tyrodelösung, der Kaliumchlorid zugesetzt

war, manchmal nur wenige Prozent, gelegentlich bis zu 100% der Coronarperfusion im linken Ventrikel. Die zitierten Autoren machten dafür ebenfalls eine Insuffizienz der Aortenklappe verantwortlich. WILCOX und ANDRUS (352) gaben für den Shunt einen Wert von 25% an.

Es erscheint zweifelhaft, ob man die beschriebenen Befunde lediglich mit einer Aorteninsuffizienz erklären kann.

3. Arterienstümpfe im durchtrennten Vorhofmyocard:

Trotz Unterbindung offener Vorhofgefäße ist davon auszugehen, daß präkapilläres Perfusat bzw. Blut über freie Arterienstümpfe in das Perfusionsgefäß austritt. Auch die Zunahme des "non trapping of microspheres" im Laufe der Wiederbelebung ist damit erklärbar: Mit Anstieg des Gefäßwiderstandes wird ein zunehmender Teil des Blutes über das durchtrennte Vorhofmyocard abfließen.

6. Zusammenfassung

Hundeherzen wurden in einem kompakten Gerät durch intermittierende blutfreie Perfusion der Coronarien ($P = 20$ cm H_2O) in tiefer Hypothermie ($5^{\circ}C$) mit einer kristallinen sauerstoffgesättigten Lösung extrazellulärer Ionenkomposition für einen Zeitraum von 24 Stunden konserviert.

Die regionale Perfusionsverteilung wurde während Konservierung (10 Herzen), nach orthotoper Transplantation konservierter Herzen (3 Herzen) und bei Wiederbelebung der konservierten Herzen in einem parabiologischen Präparat unter Bedingungen, die der Reperfusionsphase am Bypass entsprachen, mit radioaktiven Microspheres gemessen (10 Herzen). In einer Vergleichsserie wurde die regionale Myocarddurchblutung im transplantierten Herzen ohne vorherige Konservierung bestimmt (3 Herzen).

Um zu klären, wie sich Abweichungen vom optimierten Perfusionsdruck (20 cm H_2O) auf die regionale Gewebsperfusion bei Konservierung auswirken, wurde die regionale Perfusionsverteilung nach vorausgegangener 12-stündiger Konservierung unter optimierten Bedingungen bei verschiedenen Druckstufen gemessen. Die Reihenfolge der einzelnen Druckstufen war zufällig (7 Herzen).

Die Microspheres hatten einen nominellen Durchmesser von $9 \mu m$ und waren mit den Isotopen ^{125}I , ^{141}Ce , ^{113}Sn , ^{85}Sr , ^{91}Nb und ^{46}Sc markiert. Die Herzen wurden in 49 Stücke zerteilt, das Ventrikelseptum wurde als Teil des linken Ventrikels angesehen. Unter Verwendung eines nach einer hierarchischen Baumstruktur organisierten Systems zur Indizierung der Myocardstücke und mit Hilfe speziell entwickelter FORTRAN-Programmpakete konnte neben einer individuellen Untersuchung der

Myocardstücke auch eine Betrachtung beliebiger größerer Regionen - Ventrikel, Apex, Subendocardium usw. - durch mathematische Rekonstruktion aus den Einzelstücken durchgeführt werden.

Es war ferner von Interesse, ob eine konservierungsbedingte Umverteilung der Gewebssperfusion ihr Korrelat in analogen Gradienten von Substraten des Energiestoffwechsels findet. Daher wurden nach 24-stündiger Konservierungszeit Gewebeproben zur Bestimmung der Gewebsgehalte an Creatinphosphat, Adenosintriphosphat und Lactat aus verschiedenen myocardialen Regionen gewonnen. Zusätzlich wurde der Wassergehalt in den einzelnen Regionen bestimmt (14 Herzen). Die Gewebsgehalte wurden auch in Kontrollherzen unmittelbar nach Herzentnahme - also vor Konservierungsbeginn - gemessen (7 Herzen).

Die Lactatkonzentration im Perfusat unterlag einer ständigen Kontrolle, da sie verlässliche Prognosen bezüglich der Lebensfähigkeit des Transplantates zuläßt. Hohe Lactatspiegel am Ende der Konservierungsphase ($\geq 0,35$ mmol/l) zeigen eine schlechte Prognose an.

Schließlich wurde ein Versuchsmodell zur Messung des linksventrikulären arterioluminalen Shuntflusses unter physiologischen Druck-Fluß-Bedingungen im Coronarkreislauf mit Hilfe radioaktiver Microspheres entwickelt (3 Herzen).

Der Perfusatfluß in der arteriellen Zuleitung war nach 24-stündiger Konservierung vom Ausgangswert 34 ± 10 ml/(min x g) um 41% abgefallen. Die ödeminduzierte Widerstandserhöhung ging mit einer Umverteilung der Perfusion zwischen den Ventrikeln zuungunsten des linken Ventrikels einher. Zu Beginn der Konservierungsphase wurde die Innenschicht des linken Ventrikels besser als die Außenschicht perfundiert (endo/epi = 1,26:1). Dieser

Quotient fiel stetig ab, so daß nach 24 Stunden eine relative Unterperfusion des Subendocardiums im Vergleich zur Außenschicht bestand (endo/epi = 1:1,55). Die Perfusion des Subendocardiums war dabei umso schlechter, je höher die Lactatkonzentration im Perfusat war. Das rechtsventrikuläre transmurale Flußverhältnis blieb während Konservierung unverändert (endo/epi = 1,25:1). Der linksventrikuläre Papillarmuskel erfuhr die stärkste Einschränkung der Gewebsperfusion.

Die Umverteilung der Perfusion ging nur dann mit entsprechenden Gradienten an Substraten des Energiestoffwechsels einher, wenn die Lactatkonzentration am Ende der Konservierungsphase hoch war ($\geq 0,35$ mmol/l). War die Lactatkonzentration im Perfusat niedrig, so kam es in keiner Region zu einem Nettoverlust an energiereichen Phosphaten. Die Schwellung war bei den konservierten Herzen im linksventrikulären Subendocardium ausnahmslos stärker als im Subepicardium und im rechten Ventrikel und ließ keine Abhängigkeit vom Lactatspiegel erkennen.

Der konservierungsbedingte linksventrikuläre transmurale Flußgradient erwies sich bei Wiederbelebung als reversibel. Eine signifikante Umverteilung zwischen den Ventrikeln fand dagegen nicht statt.

Das transplantierte Herz zeigte in der Reperfusionsphase ein gleichartiges Verhalten. Nach Abgang von der EKZ war jedoch eine relative Minderdurchblutung der Innenschicht im Vergleich zur Außenschicht regelmäßig vorhanden, wohingegen die nicht-konservierten Transplantate eine uniforme transmurale Durchblutung aufwiesen.

Die Druck-Fluß-Kurven bei Perfusion des konservierten Herzens mit verschiedenen Druckstufen waren zur Druckachse konvex. Ein Anstieg des Druckes ging mit einer Umverteilung der Gewebsper-

fusion zugunsten des Subendocardiums und des Papillarmuskels des linken Ventrikels einher. Die Umverteilung zeigte eine logarithmische Abhängigkeit vom Perfusionsdruck.

Ein linksventrikuläres arterioluminales Shunting von 15 μ m Spheres fand nicht statt.

Bei Wegfall der in vivo vorhandenen extravasalen Komponenten des Gefäßwiderstandes spielen die regionale Vaskularisation und das regionale Ödem für die Perfusionsverteilung während Konservierung eine entscheidende Rolle. Zu Beginn der Konservierungsphase ist die regionale Gefäßdichte als bestimmende Einflußgröße anzusehen, während dem Ödem im Laufe der Konservierung eine immer größere Bedeutung zukommt. Die Ödeminduzierte Obstruktion der Mikrozirkulation ist im linksventrikulären Subendocardium am stärksten ausgeprägt und wird als Ursache der Umverteilung angesehen. Als Ursache der Stoffwechselalterationen im linksventrikulären Subendocardium und Papillarmuskel bei der prognostisch schlechten Gruppe (Perfusatlactat $\geq 0,35$ mmol/l) wird eine ungenügende Perfusion vermutet. In der prognostisch guten Gruppe stehen die Auswirkungen der starken subendocardialen Schwellung auf die regionale Myocarddurchblutung nach Wiederbelebung im Vordergrund. Die Schwellung schränkt die vasodilatatorische Kapazität der subendocardialen Gefäße ein, die zur Kompensation der systolischen Flußbeschränkung bei luminaler Druckentwicklung erforderlich ist. Die Veränderungen in der regionalen Myocarddurchblutung bei Wiederbelebung des leerschlagenden Herzens zeigen jedoch, daß das Subendocardium einen Großteil seiner vasodilatatorischen Kapazität in der Reperfusionsphase zurückgewinnt. Diese Rückbildung ist jedoch nicht vollständig, wie der Vergleich mit der nicht-konservierten transplantierten Kontrollgruppe zeigt.

Für die Umverteilung der Perfusion und die nicht-lineare Druck-Fluß-Beziehung bei Perfusion des konservierten Herzens mit verschiedenen Drucken kann die Rekrutierung neuer - bevorzugt subendocardial lokalisierter - Gefäße und die passive Aufdehnung des Gefäßbaumes verantwortlich gemacht werden.

7. Summary

Canine hearts were preserved for 24 hours at 5°C by intermittent low pressure perfusion (20 cm H₂O), using an extra-cellular oxygenated solution.

Coronary flow distribution was estimated by the radioactive microsphere technique during preservation (10 hearts), following orthotopic transplantation of previously preserved grafts (3 hearts) and during resuscitation in isolated blood perfused heart preparations providing conditions similar to resuscitation on cardiopulmonary bypass (10 hearts). To assess the effect of preservation on regional myocardial flow distribution, flow determinations were also performed in orthotopically transplanted non-preserved controls (3 hearts).

Furthermore, experiments were conducted to study the distribution of coronary flow at different levels of perfusion pressure during preservation (7 hearts). After 12 hours' preservation at 20 cm H₂O regional flow distribution was determined at perfusion pressures of 5 cm H₂O, 10 cm H₂O, 20 cm H₂O and 40 cm H₂O. The sequence was random. A time interval of 5 minutes was allowed to elapse between each two measurements to assure a steady state.

Carbonized microspheres of 9 μ m nominal diameter labelled with five different gamma-emitting isotopes were used. The hearts were dissected into 49 pieces. The left ventricular septum was regarded as part of the left ventricle which was divided into 3 endocardial, midwall and epicardial layers, the thickness ratios being 1:2:1. The right ventricular free wall was dissected to yield two layers of equal thickness. Each individual piece was assigned a geometric reference number. Data processing was performed using specially designed computer programs which permitted major section comparisons - e.g. ventricles, apex, subendocardium - by combining the appropriate myocardial pieces by the

geometric-reference-number system. Correction for isotope overlapping was achieved by means of the sequential subtraction technique.

To investigate whether changes in local flow pattern give rise to corresponding gradients in regional myocardial metabolism, tissue specimens were obtained after 24 hours' preservation from the left ventricular papillary muscle, from the inner and outer layers of the left ventricular free wall and from the right ventricle for determination of tissue water content and tissue levels of creatine phosphate, adenosine triphosphate and lactate (14 hearts). Control hearts were sampled immediately after excision and hypothermic flushing (7 hearts).

The lactate concentration in the perfusate was determined serially, since it allows assessment of viability to be performed prior to grafting. High levels at the end of the preservation period (≥ 0.35 mmol/l) were shown to be a reliable indicator of a poor prognosis.

Another objective of this study was to determine the extent of left ventricular arterioluminal shunting of microspheres in the working in-situ heart while maintaining a normal coronary physiology (3 hearts).

Total perfusate flow as measured by pump output had dropped by 41% after 24 hours of preservation from an initial value of 34 ± 10 ml/(min x g). The radioactivity in the coronary sinus return was always less than 1% of the radioactivity in the heart. The edema-induced increase in coronary vascular resistance was not uniformly distributed within the myocardium. There was a shift in regional perfusion from the left ventricle to the right ventricular free wall. The left ventricular transmural flow ratios decreased progressively (endo/epi 1.26:1 to 1:1.55) resulting in a transmural maldistribution of flow at the end of the preserva-

tion period. The decrease of flow to the subendocardium of the left ventricle was less marked when perfusate lactate levels were low after 24 hours of preservation ($P < 0.06$). The right ventricular inner/outer flow ratios remained unchanged (1.25:1) throughout the preservation period. Maximum restriction of flow was found in the left ventricular papillary muscle.

This redistribution of flow in the course of the preservation process was accompanied by corresponding changes in left ventricular myocardial metabolism only if perfusate lactate levels were high (≥ 0.35 mmol/l) at the end of the preservation period. Results in that group revealed significant left ventricular gradients in the levels of all three substrates increasing from outer wall to inner wall to papillary muscle in the case of lactate and decreasing from outer to inner wall to papillary muscle in the case of ATP and CP. Results in the low-perfusate-lactate group (< 0.35 mmol/l) and in the control group were negative for transmural gradients. In the high-perfusate-lactate group all three substrates assayed for were at control levels in the outer left ventricular wall and in the right ventricle at a time when the inner left ventricular layers were severely altered. Tissue water content was consistently higher in the left ventricular subendocardium than in the subepicardium or in the right ventricle in every preserved heart. The extent of subendocardial swelling was not significantly different in the good- and poor prognosis group.

The preservation-induced left ventricular flow gradient was reversed after a 40-minute period of resuscitation in isolated heart preparations. At this time the subendocardium was again significantly better perfused than the subepicardium (inner/outer ratio = 1.25:1). Redistribution between ventricles was insignificant. Blood flow to the left ventricular papillary muscle was no longer significantly lower than blood flow to the adjacent subendocardium.

The changes occurring during reperfusion on cardiopulmonary bypass after orthotopic transplantation of preserved grafts were in agreement with the above findings. After termination of bypass the left ventricular subendocardium was slightly underperfused relative to the subepicardium in previously preserved grafts while a uniform transmural perfusion was observed in non-preserved transplants.

Preservation at different levels of perfusion pressure provided pressure-flow curves which were convex to the pressure axis. An increase in perfusion pressure was accompanied by a redistribution of flow towards the left ventricular subendocardium and the papillary muscle. The measurements revealed a logarithmic relationship between perfusion pressure and the relative distribution of flow across the left ventricular wall.

No left ventricular arterioluminal shunting of 15 μ m-microspheres was found.

At the beginning of preservation the regional distribution of perfusion is primarily determined by regional differences in vascularity since the extravascular components of coronary vascular resistance due to systolic compression of the heart are not operative. In the course of the preservation process regional coronary resistance is decisively influenced by the preservation-induced edema leading to an obstruction of the microcirculation. The increase of vascular resistance is most substantial in the left ventricular subendocardium. It is assumed that insufficient perfusion of the left ventricular subendocardium and the papillary muscle is the primary cause of the energy deficit found in the high-perfusate-lactate group. In the low-perfusate-lactate group which exhibits no net loss of high energy phosphates the effects of marked left ventricular subendocardial swelling on regional blood flow after resuscitation play a major role. It restricts

its vasodilatory capacity to compensate for systolic flow limitation in the presence of luminal pressure. The reperfusion phase during which the heart is allowed to beat without supporting the host circulation appears to be sufficient for the major restoration of the diastolic transmural gradient in vascular resistance. The uniform transmural blood flow in non-preserved grafts indicates, however, that this restoration is not complete.

Basically two mechanisms can be held responsible for the redistribution of flow in the preserved heart and for the non-linear pressure-flow curve associated with an increase in perfusion pressure. One mechanism involves the recruitment particularly of subendocardial vessels. The other involves the passive distension of vessels being in a state of partial collapse. These two mechanisms are not mutually exclusive and both of them can occur in the same vascular bed. Because of the unusual vascular anatomy of the heart it is conceivable that both mechanisms are of greater importance in the subendocardium of the left ventricle.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. F. SEBENING, habe ich zu danken, daß ich als Doktorand am Deutschen Herzzentrum arbeiten konnte und mir die Ehre zuteil wurde, als Student vor der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie vortragen zu dürfen. Ferner bedanke ich mich für die Vermittlung meines Aufenthaltes am Michael Reese Hospital and Medical Center in Chicago, Ill.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. N. MENDLER danke ich herzlich für das entgegengebrachte Vertrauen und die Betreuung und Förderung meiner Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. J. SEIFERT (Institut für Chirurgische Forschung der Universität München) bin ich sehr zu Dank verpflichtet. Er führte mich in die Microsphere-Methode ein und hatte für meine Fragen stets ein offenes Ohr.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. med. J. HOLTZ (Institut für Angewandte Physiologie der Universität Freiburg) für die großzügige Unterstützung und die wertvollen Diskussionen und Ratschläge.

Herrn Ing. inf. D. SCHMID gilt mein Dank für die Entwicklung der Rechnerprogramme, ohne die eine Auswertung in der vorliegenden Form nicht möglich gewesen wäre.

Bei Frau J. KRUMBACH (Institut für Chirurgische Forschung der Universität München) bedanke ich mich für das freundliche Entgegenkommen bei der Benutzung des Gammaspektrometers.

Herrn W. EISELSBERG möchte ich für seine Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei technischen Problemen danken.

Für die zuverlässige Durchführung der zahlreichen biochemischen Bestimmungen danke ich den Damen E. DENKERT, E. FRANKL und C. SCHÜLGEN.

Herr Dr. med. vet. K. GEBHARDT und Frau D. HELMS unterstützten mich in dankenswerter Weise bei der Durchführung der Tierversuche.

Für die Anfertigung der elektronenmikroskopischen Microspherebilder danke ich Frau Dipl.-Phys. I. SCHINKO (Institut für Mikroskopische Anatomie der Universität München).

8. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ALLARDYCE, D.B., S.H. YOSHIDA, P.G. ASHMORE
The importance of microembolism in the pathogenesis of organ dysfunction caused by prolonged use of the pump oxygenator.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 52: 706 - 715, 1966
2. ANGELL, C.S., E.G. LAKATTA, M.L. WEISFELDT, N.W. SHOCK
Relationship of intramyocardial oxygen tension and epicardial ST-segment changes following acute coronary artery ligation: effects of coronary perfusion pressure.
Cardiovasc. Res. 9: 12 - 20, 1975
3. ARCHIBALD, L.E., F.G. MOODY, M. SIMONS
Measurement of gastric blood flow with radioactive microspheres.
J. Appl. Physiol. 38: 1051 - 1056, 1975
4. ARCHIE, J.P., D.E. FIXLER, J. ULLYOT, J. HOFFMAN, J. UTLEY, E. CARLSON
Measurement of cardiac output with and organ trapping of radioactive microspheres.
J. Appl. Physiol. 35: 148 - 154, 1973
5. ARCHIE, J.P., D.E. FIXLER, J. ULLYOT, G.D. BUCKBERG, J. HOFFMAN
Regional myocardial blood flow in lambs with concentric right ventricular hypertrophy.
Circ. Res. 34: 143 - 154, 1974
6. ARMOUR, J.A., W. RANDALL
Canine left ventricular intramyocardial pressure.
Am. J. Physiol. 220: 1833 - 1839, 1971
7. BACHE, J.R., F.R. COBB, J.C. GREENFIELD,
Myocardial blood flow distribution during ischemia induced coronary vasodilation in the unanesthetized dog.
J. Clin. Invest. 54: 1462 - 1472, 1974
8. BACHE, J.R., F.R. COBB
Effect of coronary vasomotor paralysis on transmural myocardial perfusion in dogs.
Circulation 51/52 (Suppl. II): 127, 1975

9. BACHE, R.J., F.R. COBB
Effect of maximal coronary vasodilation on transmural perfusion during tachycardia in the awake dog.
Circ. Res. 41: 648 - 653, 1977
10. BAIRD, R.J., R.T. MANKTELOW, P.A. SHAH, F.M. AMELI
Intramyocardial pressure.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 59: 810 - 823, 1970
11. BAIRD, R.J., F. DUTKA, M. OKUMORI, A. DE LA ROCHA, M.M. GOLDBACH, T.J. HILL, D.C. MAC GREGOR
Surgical aspects of regional myocardial blood flow and myocardial pressure.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 69: 17 - 21, 1975
12. BALL, R.M., R.J. BACHE, F.R. COBB, J.C. GREENFIELD
Regional myocardial blood flow during graded treadmill exercise in the dog.
J. Clin. Invest. 55: 43 - 49, 1975
13. BALL, R.M., R.J. BACHE
Distribution of myocardial blood flow in the exercising dog with restricted coronary artery inflow.
Circ. Res. 38: 60 - 66, 1976
14. BARNARD, C.N.
The operation.
S. Afr. Med. J. 41: 1271 - 1280, 1967
15. BARNARD, C.N.
Human cardiac transplantation. An evaluation of the first two operations performed at the Groote Schuur Hospital, Cape Town.
Am. J. Cardiol. 22: 584 - 596, 1968
16. BARNER, H.B., G.C. KAISER, M. JELLINEK, A. TAIRA, V.L. WILLMAN
Myocardial metabolism in acute regional ischemia.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 60: 694 - 703, 1970
17. BASSINGTHWAIGHTE, J.B., T. STRANDELL, D.E. DONALD
Estimation of coronary blood flow by washout of diffusible indicators.
Circ. Res. 23: 259 - 278, 1968

18. BASSINGTHWAIGHTE, J.B., T. YIPINTSOI, R.B. HARVEY
Microvasculature of the dog left ventricular myocardium.
Microvasc. Res. 7: 229 - 249, 1974
19. BECKER, L.C., N.J. FORTUIN, B. PITT
Effect of ischemia and antianginal drugs on the distribution of radioactive microspheres in the canine left ventricle.
Circ. Res. 28: 263 - 268, 1971
20. BECKER, L.C., R. FERREIRA, M. THOMAS
Comparison of 86-Rb and microsphere estimates of left ventricular blood flow distribution.
J. Nucl. Med. 15: 969 - 973, 1974
21. BECKER, L.C., R. FERREIRA, M. THOMAS
Mapping of left ventricular blood flow with radioactive microspheres in experimental coronary artery occlusion.
Cardiovasc. Res. 7: 391 - 400, 1973
22. BEMIS, C.E., J.R. SERUR, D. BORKENHAGEN, E.H. SONNENBLICK, C.W. URSCHEL
Influence of right ventricular filling pressure on left ventricular pressure and dimension.
Circ. Res. 34: 498 - 504, 1974
23. BENSON, E.S., G.T. EVANS, B.E. HALLAWAY, C. PHIEBS, E. FREIER
Myocardial creatine phosphate and nucleotides in anoxic cardiac arrest and recovery.
Am. J. Physiol. 201: 687 - 693, 1961
24. BERCOT, M., F. MORALES, R. NOTTIN, P. MENACHE, J. LEANDRI, H. CHAUCHE, D. DANGLES, D. PAILETTE, M. APPEL, J. BIDAULT
Effects of asanguinous coronary flush on two-hours ischemic hearts in dogs: a short and long term study.
Eur. Surg. Res. 8: 143, 1976
25. BERGMAYER, H.
Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1962

26. BERNE, R. M.
Nucleotide degradation in the hypoxic heart and its possible relation to regulation of coronary blood flow.
Fed. Proc. 20: 101, 1961
27. BERNESHEIMER, A., W. RUDOLPH
Myocardstoffwechsel
Verh. Dtsch. Ges. f. Kreislauff. 27: 59 - 75, 1961
28. BEUREN, A., C. SPARKS, R. BING
Metabolic studies on the arrested and fibrillating perfused heart.
Am. J. Cardiol. 1: 103 - 112, 1958
29. BIEBER, C.P., E.B. STINSON, N.E. SHUMWAY
Pathology of the conduction system in cardiac rejection.
Circulation 39: 567 - 572, 1969
30. BIEBER, C.P., E.B. STINSON, N.E. SHUMWAY, R. PAYNE, J.C. KOSEK
Cardiac transplantation in man. VII. Cardiac allograft pathology.
Circulation 41: 753 - 760, 1970
31. BIEBER, C.P., P.E. OYER, L. DAVID, R.B. GRIEPP, E.P. STINSON
Serum antithymocyte globulin (ATG) and anti-ATG levels in cardiac recipients.
Surg. For. 25: 285 - 286, 1974
32. BIEBER, C.P., E. LYDICK, R.B. GRIEPP, L.A. DAVID, P.E. OYER, E.B. STINSON
Radioimmune assay of heterologous serum gamma globulin in patients receiving rabbit anti-human thymocyte globulin.
Transplantation 20: 393 - 401, 1975
33. BING, R.J.
Über den Stoffwechsel des intakten Herzens.
Verh. Dtsch. Ges. f. Kreislauff. 27: 145 - 156, 1961
34. BLACKSTONE, E.H., R.H. EVANS, F.A.O. ECKNER, A. DRAKE, P. MOULDER
Perfusion-induced myocardial injury.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 56: 689 - 698, 1968

35. BOERTH, R.C., J.W. COVELL, S.C. SEAGREN, P.E. POOL
High-energy phosphate concentrations in dog myocardium during stress.
Am. J. Physiol. 216: 1103 - 1105, 1969
36. BRANDI, G., W.M. FAM, M. MCGREGOR
Measurement of coronary flow in local areas of myocardium using Xenon-133.
J. Appl. Physiol. 24: 446 - 450, 1968
37. BRANDI, G., M. MCGREGOR
Intramyocardial pressure in the left ventricle of the dog.
Cardiovasc. Res. 3: 472 - 475, 1969
38. BRANTIGAN, J.W., A.M. PERNA, T.J. GARDNER, V.L. GOTT
Intramyocardial gas tensions in the canine heart during anoxic cardiac arrest.
Surg. Gynecol. Obstet. 134: 67 - 72, 1972
39. BRAUNWALD, E., R.L. KAHLER, L.L. KELMINSON, L. KEDES, C.A. CHIDSEY
Coronary blood flow - an important determinant of myocardial oxygen consumption.
Physiologist 5: 113 - 122, 1962
40. BRAUNWALD, E.
Control of myocardial oxygen consumption.
Am. J. Cardiol. 27: 416 - 432, 1971
41. BRETSCHNEIDER, H.J.
Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie.
Verh. Dtsch. Ges. f. Kreislauff. 30: 11 - 31, 1964
42. BRETSCHNEIDER, H.J.
Sauerstoffbedarf und Versorgung des Herzmuskels.
Verh. Dtsch. Ges. f. Kreislauff. 27: 32 - 55, 1961
43. BRETSCHNEIDER, H.J., G. HÜBNER, D. KNOLL, B. LOHR, H. NORDBECK, P.G. SPIECKERMANN
Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis.
J. Cardiovasc. Surg. 16: 241 - 260, 1975

44. BUCKBERG, G.D., J.C. LUCK, D.P. PAYNE, J.I.E. HOFFMAN,
J.P. ARCHIE, D.E. FIXLER
Some sources of error in measuring regional blood flow
with radioactive microspheres.
J. Appl. Physiol. 31: 598 - 604, 1971
45. BUCKBERG, G.D., D.E. FIXLER, J.P. ARCHIE, J.I.E. HOFFMAN
Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal
coronary arteries.
Circ. Res. 30: 67 - 81, 1972
46. BUCKBERG, G.D., B. TOWERS, D.E. PAGLIA, J.V. MALONEY
Subendocardial ischemia after cardiopulmonary bypass.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 64: 669 - 683, 1972
47. BUCKBERG, G.D., C.E. HOTTENROTT
Ventricular fibrillation.
Ann. Thorac. Surg. 20: 76 - 85, 1975
48. BUCKBERG, G.D., D.E. FIXLER, J.P. ARCHIE, R.P. HENNEY,
J.I.E. HOFFMAN
Variable effects of heart rate on phasic and regional
left ventricular muscle blood flow in anaesthetized dogs.
Cardiovasc. Res. 9: 1 - 11, 1975
49. BUCKBERG, G.D., G.N. OLINGER, D.J. WILDER, J.V. MALONEY
Depressed postoperative cardiac performance: prevention
by adequate myocardial protection during cardiopulmonary
bypass.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70: 974 - 981, 1975
50. FÜNGER, R., F.J. HADDOY, A. QUERENGÄSSER, E. BERLACH
An isolated guinea pig heart preparation with in vivo
like features.
Pflügers Arch. 353: 317 - 326, 1975
51. BULLON, A., F. HUTH
Fine structure of lymphatics in the myocardium.
Lymphology 5: 42 - 48, 1972
52. BURDETTE, W.J., A. AL-SHAMMA
Changes in high-energy phosphates during cardiac arrest.
Arch. Surg. 85: 4 - 9, 1962

53. CARRIER, O., J.R. WALKER, A.C. GUYTON
Role of oxygen in autoregulation of blood flow in isolated vessels.
Am. J. Physiol. 206: 951 - 954, 1964
54. CASE, R., M.G. NASSER, R.S. CRAMPTON
Biochemical aspects of early myocardial ischemia.
Am. J. Cardiol. 24: 766 - 772, 1969
55. CASE, R., H.M. GREENBERG, M. WACHTER
Relationship between pCO_2 and coronary vascular resistance.
Circulation 51/52 Suppl. II: 126, 1975
56. CAVES, P.K., E. DONG
Modified technique for orthotopic cardiac transplantation in dogs.
J. Surg. Res. 15: 100 - 104, 1973
57. CAVES, P.K., E.B. STINSON, M.E. BILLINGHAM, A.K. RIDER, N.E. SHUMWAY
The diagnosis of human cardiac allograft rejection by serial cardiac biopsy.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 66: 461 - 469, 1973
58. CHRISTODOULOU, J., R. ERLANDSON, C. SMITHE, T. KILLIP N. BRACHFELD
Effects of mannitol on cardiac ultrastructure and microcirculation following anoxia.
Am. J. Physiol. 229: 853 - 860, 1975
59. COBB, F.R., R.J. BACHE, J.C. GREENFIELD
Regional myocardial blood flow in awake dogs.
J. Clin. Invest. 53: 1618 - 1625, 1974
60. COFFMAN, J.D., B. LEWIS, D.E. GREGG
Effect of prolonged periods of anoxia on atrio-ventricular conduction.
Circ. Res. 8: 649 - 659, 1960
61. COFFMAN, J.D., D.E. GREGG
Oxygen metabolism and oxygen debt repayment after myocardial ischemia.
Am. J. Physiol. 201: 881 - 887, 1961

62. COHN, L.H. Y. FUIWARA, E. KIRK, J.J. COLLINS
Effects of local cardiac hypothermia on the magnitude and distribution of coronary blood flow and on myocardial function and metabolism.
Ann. Thorac. Surg. 19: 10 - 16, 1975
53. CONN, H.L.
Effects of digitalis and hypoxia on potassium transfer in the left ventricle of the intact dog.
Am. J. Physiol. 184: 548 - 552, 1956
64. CONN, H.L.
Use of external counting techniques in studies of the circulation.
Circ. Res. 10: 505 - 517, 1956
65. COOLEY, D.A., G.J. REUL, D.C. WUKASCH
Ischemic contracture of the heart: "stone heart"
Am. J. Cardiol. 29: 575 - 577, 1972
66. COPELAND, J.G., M.JONES, R. SPRAGG, E. STINSON
In vitro preservation of canine hearts for 24 to 28 hours followed by successful orthotopic transplantation.
Ann. Surg. 178: 687 - 692, 1973
67. COPELAND, J.G., E.B. STINSON
Evaluation of hypothermic perfusion for 24 hours preservation of canine hearts.
Transplant. Proc. 6: 311 - 315, 1974
- 67-A COPELAND, J.G.
Persönliche Mitteilung
68. CORSINI, G., P.S. FURI, P.V.M. DURAN, R.J. BING
Effect of nicotine on capillary flow and terminal vascular capacity of the heart in normal dogs and in animals with restricted coronary circulation.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 163: 353 - 361, 1968
69. COVELL, J.W., P.E. POOL
Effects of acutely induced ischemic heart failure on myocardial high-energy phosphate stores.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 124: 126 - 131, 1967

70. CROSS, C.E.
Influence of coronary arterial pressure on coronary vasomotor tonus.
Circ. Res. 15 (Suppl. I): 87 - 93, 1964
71. CRYSTAL, G.J., R.B. BOATWRIGHT, H.F. DOWNEY, F.A. BASHOUR
Shunting of microspheres across the canine coronary circulation.
Am. J. Physiol. 236: H7 - H12, 1979
72. CUTARELLI, R., M.N. LEVY
Intraventricular pressure and the distribution of coronary blood flow.
Circ. Res. 12: 322 - 327, 1963
73. DANIELL, A.B., E.E. BAGWELL
Effects of high oxygen pressure on coronary flow and heart force.
Am. J. Physiol. 214: 1454 - 1459, 1968
74. DANFORTH, W.H., S. NAEGELE, R.J. BING
Effects of ischemia and reoxygenation on glycolytic reactions and adenosinetriphosphate in heart muscle.
Circ. Res. 8: 965 - 971, 1960
75. DARRACOTT, S., M. BRAIMBRIDGE, I. BITENSKY, J. CHAYEN
Myocardial deterioration during perfusion of isolated dog heart assessed by cellular biological tests.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 66: 247 - 254, 1973
76. DAUGHERTY, R.M., J.B. SCOTT, J.M. DABNEY, F.M. HADDY
local effects of O_2 and CO_2 on limb, renal, and coronary vascular resistance.
Am. J. Physiol. 213: 1103 - 1110, 1967
77. DENKERT, E.
Eine verbesserte Methode zur Bestimmung des Wasser-, Elektrolyt- und Substratgehaltes von kleinen Gewebeproben.
Z. Dtsch. Verb. Techn. Ass. 19: 1, 1973

78. DOMENECH, R.J., J.I.E. HOFFMAN, M.J.M. NOBLE, K.B. SAUNDERS, J.R. HENSON, S. SUBJANTO
Total and regional coronary blood flow measured by radioactive microspheres in conscious and anaesthetized dogs.
Circ. Res. 25: 581 - 594, 1969
79. DOMENECH, R.J., J. GOICH
Effect of heart rate on regional coronary blood flow.
Cardiovasc. Res. 10: 224 - 231, 1976
80. DONG, E., R. GRIEPP, E.B. STINSON, N.E. SHUMWAY
Clinical transplantation of the heart.
Ann. Surg. 176: 503 - 508, 1972
81. DONG, E.
A perspective on cardiac transplantation.
Arch. Surg. 105: 548 - 549, 1972
82. DOWNEY, J.M.
Determinants of intramyocardial distribution of coronary blood flow.
Ph. D. These, University of Illinois 1971, No. 72-6916
zitiert in:
DOWNEY, H.F., F.A. BASHOUR, R.B. BOATWRIGHT, P.E. PARKER
S.J. KECHEJIAN
Uniformity of transmural perfusion in anesthetized dogs with maximally dilated coronary circulations.
Circ. Res. 37: 111 - 117, 1975
83. DOWNEY, J.M., H.F. DOWNEY, E.S. KIRK
Effects of myocardial strains on coronary blood flow.
Circ. Res. 34: 286 - 292, 1974
84. DOWNEY, J.M., E.S. KIRK
Distribution of the coronary blood flow across the canine heart wall during systole.
Circ. Res. 34: 251 - 257, 1974

85. DOWNEY, H.F., F.A. BASHOUR, R. BOATWRIGHT, F.E. PARKER
S.J. KECHEJIAN
Uniformity of transmural perfusion in anesthetized dogs
with maximally dilated coronary circulations.
Circ. Res. 37: 111 - 117, 1975
86. DOWNEY, J.M., E.S. KIRK
Inhibition of coronary blood flow by a vascular water-
fall mechanism.
Circ. Res. 36: 753 - 759, 1975
87. DUREAU, G., W. SCHILT, R. LOIRE
Tolerance and resistance of myocardium to anoxia.
J. Cardiovasc. Surg. 16: 261 - 264, 1975
88. ECKENHOFF, J.E., J. HAFKENSCHIEL, M. LANDMESSER,
M. HARMEL
Cardiac oxygen metabolism and the control of the coro-
nary circulation.
Am. J. Physiol. 149: 634 - 649, 1947
89. ENDERLE, A., G. KORB, A. KRUG
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung
der Folgen eines temporären Koronararterienverschlusses
auf das Myocard.
Z. f. Kreislauff. 58: 465 - 472, 1969
90. ESTES, E.H., M.L. ENTMAN, H.B. DIXON, D.B. HACKEL
The vascular supply of the left ventricular wall.
Am. Heart. J. 71: 58 - 67, 1966
91. EVANS, J.R., L.H. OPIE, A.E. RENOLD
Pyruvate metabolism in the perfused rat heart.
Am. J. Physiol. 205: 971 - 976, 1963
92. FALSETTI, H.L., R.J. CARROLL, M.L. MARCUS
Temporal heterogeneity of myocardial blood flow in
aneasthetized dogs.
Circulation 52: 848 - 853, 1975

93. FARRER-BROWN, G.
Normal and diseased vascular pattern of myocardium of human heart: I. Normal pattern of left ventricular free wall.
Br. Heart J. 30: 527 - 532, 1968
94. FEDELESOVA, M., A. ZIEGELHÖFFER, A. VALACHOVIC, M. HUBKA
Untersuchungen über den Herzstoffwechsel bei Coronar-perfusion nach hypothermer Lagerung.
Pflügers Arch. 290: 38 - 55, 1966
95. FEDELESOVA, M., A. ZIEGELHÖFFER, E.G. KRAUSE, A. WOLLENBERGER
Effects of exogenous adenosinetriphosphate on the metabolic state of the excised hypothermic dog heart.
Circ. Res. 24: 617 - 627, 1969
96. FEDER, E.
Linksventrikuläre Myocardmechanik in der Erholung nach hypothermer Konservierung des Hundeherzens.
Med. Diss., Ludwig-Maximilians-Universität München, 1975
97. FEDOR, J.M., D.M. MCINTOSH, J.C. REMBERT, J.C. GREENFIELD
Coronary and transmural myocardial blood flow responses in awake domestic pigs.
Am. J. Physiol. 235: H435 - H444, 1978
98. FEINSTEIN, M.B.
Effects of experimental congestive heart failure, Ouabain and asphyxia on the high-energy phosphate and creatine content of the guinea pig heart.
Circ. Res. 10: 333 - 346, 1962
99. FERRANS, V.J., R.G. HIBB, W.C. BLACK, D. G. WEILBAECHER
Isoproterenol-induced myocardial necrosis. A histochemical and electronmicroscopic study.
Am. Heart. J. 68: 71 - 84, 1964

- 10c. FIXLER, D.E., M. WHEELER, D. HUFFINES
Extent of myocardial flow from luminal collateral circulation.
J. Appl. Physiol. 37: 282 - 285, 1974
101. FLECKENSTEIN, A., J. JANKE, E. GERLACH
Konzentration und Turnover der energiereichen Phosphate des Herzens nach Studien mit Papierchromatographie und Radiophosphor.
Klin. Wochenschr. 37: 451, 1959
102. FOGLIA, R.P., D.L. STEED, D.M. FOLETTE, E. DELAND, G.D. BUCKBERG
Iatrogenic myocardial edema with potassium cardioplegia.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 78: 217 - 221, 1979
103. FORBES, M.S., M.L. RENNELS, E. NELSON
Innervation of the microcirculation of mouse myocardium with special reference to pericytes: an electron microscopic study.
Circulation 51/52 (Suppl. II): 126, 1975
104. FORTUIN, N.J., S. KAIHARA, L.C. BECKER, B. PITT
Regional myocardial flow in the dog studied with radioactive microspheres.
Cardiovasc. Res. 5: 331 - 336, 1971
105. FOX, A.C., N.S. WIKLER, G.E. REED
High-energy phosphate compounds in the myocardium during experimental congestive heart failure. Purine and pyrimidine nucleotides, creatine and creatinephosphate in normal and failing hearts.
J. Clin. Invest. 44: 202 - 217, 1965
106. FRIEDMAN, J.J.
86-Rb extraction as an indicator of capillary flow.
Circ. Res. 28 (suppl. I): 1 - 15, 1971
107. FULTON, W.F.M.
Anastomotic enlargement and ischemic myocardial damage.
Br. Heart J. 26: 1, 1964

108. FUNG, Y.
Stochastic flow in capillary blood vessels.
Microvasc. Res. 5: 34 - 48, 1973
109. FURCHGOTT, R.F., T. GUBAREFF
High-energy phosphate content of cardiac muscle under various experimental conditions which alter contractile strength.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 124: 203 - 218, 1958
110. GAILIS, L., E. BENMOUYAL
Endogenous alanine, glutamate aspartate and glutamine in the perfused guinea pig heart: effect of substrates and cardioactive agents.
Can. J. Biochem. 51: 11 - 20, 1973
111. GAMBLE, W.J., J. STARK, C. LAFARGE, R. MONROE
Ventricular performance in the isolated, supported dog heart observed over a period of 24 hours.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 63: 906 - 916, 1972
112. GAMBLE, W.J., C. LAFARGE, D. FYLER, J. WEISUL, R. MONROE
Regional coronary venous oxygen saturation and myocardial oxygen tension following abrupt changes in ventricular pressure in the isolated dog heart.
Circ. Res. 34: 672 - 681, 1974
113. GANONG, W.F.
Review of medical physiology.
Lange Medical Publications, Los Altos, Cal., U.S.A., 1973
114. GANZ, W.R., R. DONOSO, H. MARCUS, H.J.C. SWAN
Coronary hemodynamics and myocardial oxygen metabolism during oxygen breathing in patients with and without coronary artery disease.
Circulation 45: 763 - 768, 1972
115. GEHL, H.
Koronarwiderstand bei isolierter Koronarperfusion am stillgelegten unterkühlten Herzen.
Thoraxchirurgie 11: 216 - 221, 1963

116. GEHL, H., W. VOSS
Milchsäureproduktion des Herzens bei intermittierender Coronarperfusion in tiefer Hypothermie und während der Wiederaufwärmungsphase.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 308: 708 - 712, 1964
117. GERLACH, E., B. DEUTICKE, R. DREISBACH
Zum Verhalten von Nucleotiden und ihren dephosphorylierten Abbauprodukten in der Niere bei Ischämie und kurzzeitiger postischämischer Wiederdurchblutung.
Pflügers Arch. 278: 296 - 315, 1963
118. GILLESPIE, W.J., W.D. LOVE
Gradients in the regional rates of myocardial rubidium-86 clearance in tranquilized dogs.
Circ. Res. 20: 606 - 615, 1967
119. GLAVIANO, V.
Distribution and gradient of lactate between blood and heart muscle.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 118: 1155 - 1164, 1965
120. GOMES, O., F. PEDROSO, S. PEREIRA, A. AYOUB, W. KWANG, D. BITTENCOURT, E. ZERBINI
Mitochondrial enzymatic alterations produced in the myocardium by anoxic cardiac arrest.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 67: 649 - 658, 1974
121. GRAHAM, A.F., A.K. RIDER, P.K. CAVES, E.B. STINSON, D.C. HARRISON, N.E. SHUMWAY, J.S. SCHROEDER
Acute rejection in the long-term cardiac transplant survivor; clinical diagnosis, treatment and significance.
Circulation 49: 361 - 370, 1974
122. GRAYSON, J., J.W. DAVIDSON, A. FITZGERALD-FINCH, C. SCOTT
The functional morphology of the coronary microcirculation in the dog.
Microvasc. Res. 8: 20 - 43, 1974

123. GREEN, H.D., R.N. LEWIS, N.D. NICKERSON, A.L. HELLER
Blood flow, peripheral resistance and vascular tonus
with observations on the relationship between blood
flow and cutaneous temperature.
Am. J. Physiol. 141: 518 - 536, 1944
124. GREENBERG, J.J., L. EDMUNDS, R. BROWN
Myocardial metabolism and post-arrest function in the
cold and chemically arrested heart.
Surgery 48: 31 - 42, 1960
125. GREENBERG, A.G., L.F. KITTLE
The effects of acute changes in acid-base status on
coronary blood flow.
Surgery 64: 315 - 321, 1968
126. GREGG, D.E.
Blood supply to the heart.
Handbook of Physiology. Circulation.
American Physiological Society, 1963
127. GREGG, D.E.
Effect of coronary perfusion pressure or coronary flow
on oxygen usage of the myocardium.
Circ. Res. 13: 497 - 500, 1963
128. GRIEPP, R.B., E.B. STINSON, E. DONG, D.A. CLARK, N.E.
SHUMWAY
Acute rejection of the allografted human heart.
Ann. Thorac. Surg. 12: 113 - 121, 1971
129. GRIEPP, R.B., E.B. STINSON, W.W. ANGELL, E. DONG, N.E.
SHUMWAY
Hypothermic preservation of the canine heart.
Transplant. Proc. 6: 315 - 321, 1974
130. GRIEPP, R.B., E.B. STINSON, N.E. SHUMWAY
Transplantation of the heart.
Surgery Annual 8: 47 - 62
Appleton Century Croft, 1976

131. GRIEPP, R.B., N.E. SHUMWAY
Cardiac homotransplants.
In: SABISTON, D.C. (Hsg)
Textbook of Surgery, Saunders, Philadelphia, 1977
132. GRIGGS, D.M., S. NAGANO, J.G. LIPANO, P. NOUACK
Myocardial lactate oxidation in situ and the effect
thereon of reduced coronary flow.
Am. J. Physiol. 211: 335 - 340, 1966
133. GRIGGS, D.M., Y. NAKAMURA
Effect of coronary constriction on myocardial distri-
bution of iodoantipyrine-131-I.
Am. J. Physiol. 215: 1082 - 1088, 1968
134. GRIGGS, D.M., V.V. TCHOKOEV, J.W. DECLUE
Effect of epinephrine administration on transmural
myocardial metabolism.
Fed. Proc. 29: 449, 1970
135. GRIGGS, D.M., V.V. TCHOKOEV, J.W. DECLUE
Non-uniform anaerobic myocardial metabolism.
Circulation 40 (Suppl. III): 96, 1969
136. GRIGGS, D.M., V.V. TCHOKOEV, J.W. DECLUE
Effect of beta-adrenergic receptor stimulation on re-
gional myocardial metabolism: importance of coronary
vessel patency.
Am. Heart J. 82: 492 - 502, 1971
137. GRIGGS, D.M., V.V. TCHOKOEV, CHIN CHIN CHEN
Transmural differences in ventricular tissue substrate
levels due to coronary artery constriction.
Am. J. Physiol. 222: 705 - 709, 1972
138. GROTENHUIS, I.M.
Properties and uses of radiating microspheres.
In: Radioactive pharmaceuticals
U.S. Atomic Energy Commission 205 - 209, 1966

139. GRÜN, G., A. FLECKENSTEIN
Die elektromechanische Entkopplung der glatten Gefäßmuskulatur als Grundprinzip der Coronardilatation durch Nifedipine.
Arzneimittelforschung 22: 334 - 344, 1972
140. GÜNTHER, T., B. HÖLSCHER
Biochemische Untersuchungen bei verschiedenen Formen des pharmakologischen Herzstillstandes.
Thoraxchirurgie 10: 382 - 386, 1963
141. GUY, C., R. ELLIOT
The subendocardium of the left ventricle, a physiologic enigma.
Chest 58: 555 - 556, 1970
142. HACKEL, D.B., W.T. GOODALE, J. KLEINERMANN
Effects of hypoxia on the myocardial metabolism in intact dogs.
Circ. Res. 2: 169 - 1874, 1954
143. HAGL, S., W. HEIMISCH, H. MEISNER, R. ERBEN, M. BAUM, N. MENDLER, F. SEBENING
Direkte Messung der Funktion der Papillarmuskeln des linken Ventrikels während akuter Koronarokklusion beim Hund.
Thoraxchirurgie 24: 303 - 308, 1976
144. HAMMOND, G.L., W.G. AUSTEN
Drainage patterns of coronary arterial flow as determined from the isolated heart.
Am. J. Physiol. 212: 1435 - 1440, 1967
145. HEARSE, D.J., P.B. GARLICK, S.M. HUMPHREY
Ischemic contracture of the myocardium: mechanism and prevention.
Am. J. Cardiol. 39: 986 - 993, 1977
146. HEFNER, K.L., L.T. SHEFFIELD, C. COBBS, W. KLIP
Relation between mural force and pressure of the left ventricle of the dog.
Circ. Res. 11: 654 - 663, 1962

147. HELMBERG, K., H. WAYLAND, A. RICHARD, R. BING
Studies on the coronary microcirculation by direct
visualization.
Am. J. Cardiol. 29: 593 - 597, 1972
148. HELMBERG, K., A. RICHARD, H. WAYLAND
The coronary microcirculation in the potassium chloride
arrested heart.
J. Mol. Cell. Cardiol. 2: 221 - 230, 1971
149. HESSE, B.
Influence of temperature on enzymatic activities and
enzymatic processes.
Drug Res. 24: 961 - 971, 1974
150. HIRCHE, H.J., W. LOCHNER
Über den Stoffwechsel des Herzens bei vermehrtem Milch-
säureangebot.
Verh. Dtsch. Ges. f. Kreislauff. 27: 207 - 212, 1961
151. HIRSHORN, S.
The effect of changes in transmural pressure on the
distribution of coronary flow to the left ventricular
myocardium.
Am. J. Cardiol. 23: 308 - 309, 1969
152. HIRZEL, H., E. SONNENBLICK, E. KIRK
Absence of a lateral border zone of intermediate
creatine phosphokinase depletion surrounding a central
infarct 24 hours after acute coronary occlusion in
the dog.
Circ. Res. 35: 673 - 680, 1977
153. HOCHREIN, H., H.J. DÖRING
Die energiereichen Phosphate des Myocards bei Variation
der Belastungsbedingungen.
Pflügers Arch. 271: 548 - 563, 1960
154. HOCKERTS, T., D. HELBIG, W. LAMPRECHT
Energiestoffwechsel des Herzens.
Thoraxchirurgie 9: 35, 1961

155. HÖLSCHER, B., T. GÜNTHER
Das Verhalten von Phosphokreatin, Adeninnucleotiden, Orthophosphat, Glycogen und Milchsäure im Herzmuskel bei verschiedenen Formen des Herzstillstandes.
Thoraxchirurgie 9: 421 - 426, 1961
156. HOFFBRAND, B., R.P. FORSYTH
Validity studies of the radioactive microsphere method for the study of the distribution of cardiac output, organ blood flow and resistance in the conscious rhesus monkey.
Cardiovasc. Res. 3: 426 - 432, 1969
157. HORN, H., L. FIELD, S. DACK, A. MASTER
Acute coronary insufficiency: pathological and physiological aspects.
Am. Heart J. 40: 63 - 80, 1950
158. HORT, W.
Capillarisation of the myocardium under normal and pathological conditions.
In: "Oxygen transport in blood and tissue".
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968
159. HUCKABEE, W.E.
Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. V.: Coronary adequacy.
Am. J. Physiol. 200: 1169 - 1176, 1961
160. ISSELHARD, W.
Das Herzglycogen unter verschiedenen Versuchsbedingungen.
Pflügers Arch. 271: 337 - 346, 1960
161. ISSELHARD, W.
Das Verhalten des Energiestoffwechsels im Warmblüterherz bei künstlichem Herzstillstand.
Pflügers Arch. 271: 347 - 360, 1960

162. ISSELHARD, W., W. POHL, W.J.W. BERGHOFF, D. SCHMERBAUCH
H.W. SCHÜLER
Versuche zur Verbesserung der Energiebereitstellung im
künstlich stillgelegten Herzen und in der Erholung bei
Reperfusion.
Verh. Dtsch. Ges. f. Kreislauff. 30: 216 - 221, 1964
163. ISSELHARD, W., H. NEUHOF, D. SCHMERBAUCH, W.J.W. BERGHOFF
Stoffwechselerholung des Herzens in situ nach Anaerobiose.
Pflügers Arch. 283: R 43, 1965
164. ISSELHARD, W., H. MERGUET
Metabolite des Glycolyse-Cyclus und des Adenylsäure-
Phosphokreatin-Systems im schlagenden und durchbluteten
Warmblüterherzen unter verschiedenen Versuchsbedingungen.
Pflügers Arch. 276: 211 - 235, 1962
165. ISSELHARD, W., W.J.W. BERGHOFF, H.W. SCHÜLER, C.
APOSTOLOPOULOS
Temperaturabhängigkeit der Änderungen im Stoffwechsel-
status des künstlich stillgelegten, anaeroben Herzens.
Z. f. ges. exp. Med. 145: 30 - 40, 1968
166. ISSELHARD, W., K.L. LAUTERJUNG, J. WITTE, T. BAN,
G. HÜBNER, O. GIERSBERG, E. HEUGEL, H.J. HIRT
Metabolic and structural recovery of left ventricular
canine myocardium from regional complete ischemia.
Eur. Surg. Res. 7: 136 - 155, 1975
167. JAMES, N.T.
Anatomy of the coronary arteries.
Hoeber, New York, 1961
168. JAMIESON, S.W., E.B. STINSON, N.E. SHUMWAY
Cardiac transplantation in 150 patients at Stanford
University.
Br. Med. J. 1: 93 - 95, 1979

169. JAMARKANI, J.M., T. NAGATOMO, G.A. LANGER
The effect of calcium and high-energy phosphate compounds on myocardial contracture in the new born and adult rabbit.
J. Mol. Cell. Cardiol. 10: 1017 - 1029, 1978
170. JEDEIKIN, L.
Glycogen and phosphorylase distribution throughout the wall of the rabbit heart.
Fed. Proc. 20: 302, 1961
171. JEDEIKIN, L.
Regional distribution of glycogen and phosphorylase in the ventricles of the heart.
Circ. Res. 14: 202 -211, 1964
172. JENNINGS, R.B., H.M. SOMMERS, C.A. SMYTH, H.A. FLACK, H. LINN
Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog.
Arch. Pathol. 70: 68 - 70, 1960
173. JENNINGS, R.B., H.M. SOMMERS, J.P. KALTENBACH, J.J. WEST
Electrolyte alterations in acute myocardial ischemic injury.
Circ. Res. 14: 260 - 269, 1964
174. JOHNSON, P.C.
Review of previous studies and current theories of autoregulation.
Circ. Res. 15 (Suppl. I): 2 - 9, 1964
175. JORDAN, J, W. LOCHNER
Über den anaeroben und aeroben Stoffwechsel des stillgelegten, künstlich perfundierten Warmblüters.
Pflügers Arch. 275: 164 - 172, 1962

176. KAHLER, R.L., E. BRAUNWALD, L. KELMINSON, L. KEDES
C.A. CHIDSEY, S.SEGAL
Effect of alterations of coronary blood flow on the
oxygen consumption of the nonworking heart.
Circ. Res. 13: 501 - 509
177. KAIHARA, S., P.D. VAN HEERDEN, T. MIGATATI, H. WAGNER
Measurement of distribution of cardiac output.
J. Appl. Physiol. 25: 696 - 700, 1968
178. KATZ, L.N., F.M. GOKSEL, H. FEINBERG, E. BOYD
Does coronary blood flow determine myocardial
oxygen consumption ?
Circulation 26: 741 - 746, 1962
179. KATZ, A.M.
Research on acute myocardial infarction.
Circulation 40 (Suppl. IV): 70 - 71, 1969
180. KATZ, A.M.
Contractile proteins of the heart.
Physiol. Rev. 50: 63 - 158, 1970
181. KATZ, A.M., M. TADA
The "stone heart": a challenge to the biochemist.
Am. J. Cardiol. 29: 578 - 580, 1972
182. KATZ, A.M., M. TADA
The "stone heart" and other challenges to the
biochemist.
Am. J. Cardiol. 39: 1073 - 1077, 1977
183. KELLY, D.T., H.M. SPOTNITZ, G.D. BEISER, J.E. PIERCE
S.E. EPSTEIN
Effects of chronic right ventricular volume and
pressure loading on left ventricular performance.
Circulation 44: 403 - 412, 1971
184. KENMURE, A.C.F., M.C.D. BEATSON, A.J.V. CAMERON,
P.W. HORTON
Effects of oxygen on myocardial blood flow and
metabolism.
Cardiovasc. Res. 5: 483 - 489, 1971

185. KENNETT, F.F., W.B. WEGLECKI
Effects of well-defined ischemia on myocardial
lysosomal and microsomal enzymes in a canine model.
Circ. Res. 43: 750 - 758, 1978
186. KEUL, J.
Über den Stoffwechsel des schlagenden, keine Druck-
und Volumenarbeit leistenden menschlichen Herzens.
Klin. Wochenschr. 42: 890 - 896, 1964
187. KEUL, J., E. DOLL, H. STEIM, U. FLEER, H. REINDELL
Über den Stoffwechsel des menschlichen Herzens.
Pflügers Arch. 282: 41 - 53, 1965
188. KEUL, J., E. DOLL, H. STEIM, U. FLEER, H. HOMBURGER,
H. KERN, H. REINDELL
Über den Stoffwechsel des menschlichen Herzens.
Pflügers Arch. 282: 1 - 27, 1965
189. KHURI, S.F., R.K. BRAWLEY, J.B. O'RIORDAN, J.S.
DONAHOO, B. PITT, U.L. GOTT
The effect of cardiopulmonary bypass perfusion
pressure on myocardial gas tensions in the presence
of coronary stenosis.
Ann. Thorac. Surg. 20: 661 - 667, 1975
190. KIPNIS, D.M., E. HELMREICH, C.F. CORI
Studies of tissue permeability.
IV. The distribution of glucose between plasma and
muscle.
J. Biol. Chem. 234: 165, 1959
191. KIRK, E.S., C.R. HONIG
An experimental and theoretical analysis of myocardial
tissue pressure.
Am. J. Physiol. 207: 361 - 367, 1964
192. KIRK, E.S., C.R. HONIG
Nonuniform distribution of blood flow and
gradients of oxygen tension within the heart.
Am. J. Physiol. 207: 661 - 668, 1964

193. KIRK, E.S.
Non-uniform distribution of coronary blood flow
in systole.
Physiologist 9: 216 - 222, 1966
194. KLASSEN, G.A.
Coronary artery disease,
a cause of heterogenous myocardial perfusion.
Cardiology 56: 343 - 347, 1971
195. KLONER, R.A., C.E. GANOTE, D.A. WHALEN, R.B. JENNINGS
Effect of a transient period of ischemia on myocardial
cells.
II. Fine structure during the first few minutes of reflow.
Am. J. Pathol. 74: 399 - 413, 1974
196. KORB, G., V. SCHLOSSER
Morphologische Veränderungen im Myocard nach kurz-
fristiger kompletter Ischämie und unmittelbar an-
schließender voller Funktionsaufnahme des Herzens.
Z. f. Kreislauff. 55: 14 - 24, 1966
197. KRASNOW, N., W.A. NEILL, J.V. MESSER, R. GORLIN
Myocardial lactate and pyruvate metabolism.
J. Clin. Invest. 41: 2075 - 2085, 1962
198. KRASNOW, N., R. GORLIN
Myocardial lactate metabolism in coronary insufficiency.
Ann. Intern. Med. 59: 781 - 787, 1963
199. KREYSZIG, E.
Statistische Methoden und ihre Anwendung.
Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen, 1977
200. KRUG, A.
Untersuchungen am Katzenherzen nach temporärer Unter-
bindung einer Koronararterie. Ein Beitrag zum Problem
der Wiederbelebung mit Defekt des Herzmuskels.
Z. f. Kreislauff. 54: 510 - 516, 1960

201. KÜBLER, W.
Die Geschwindigkeit der anaeroben Glycolyse des Herzens in Abhängigkeit von Milchsäurekonzentration, ATP-Gehalt und Temperatur.
Verh. Dtsch. Ges. f. Kreislauff. 30: 211 - 215, 1964
202. KÜBLER, W., H.J. BRETSCHNEIDER, W. VOSS, H. GEHL, F. WENTHE, J.L. COLAS
Über die Milchsäure- und Brenztraubensäurepermeation aus dem hypothermen Myocard.
Pflügers Arch. 287: 203 - 223, 1966
203. KÜBLER, W.
Nutzbare Ischämiedauer des Herzens in Abhängigkeit von der energetischen Ausgangslage des Myocards, der Kardioplegieform und der Temperatur.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 319: 648 - 659, 1967
204. KÜBLER, W., P.G. SPIECKERMANN
Regulation of glycolysis in the ischemic and the anoxic myocardium.
J. Mol. Cell. Cardiol. 1: 351 - 371, 1970
205. KUMAR, A.E., L.F. PLEZAK, J. GAMBLE, R.G. MONROE
Coronary flow and enddiastolic pressure during prolonged cardiopulmonary bypass.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 62: 12 - 15, 1971
206. KURKJI, H.S., G.D. BUCKBERG, J.V. MALONEY
Prevention of ischemic myocardial contracture (stone heart).
Surg. For. 24: 146 - 148, 1973
207. L'ABBATE, A., R. MILDENBERGER, D. ZBOROWSKA-SLUIS, G. KLASSEN
Myocardial tissue recruitment in the dog as determined by double tracer dilution method.
Circ. Res. 39: 276 - 281, 1976

208. LAMMERANT, J., C. DE SCHRYVER, J. BECSEL, J. MERTENS-STRIJTHAGEN
Response of the coronary circulation to hyperoxia in the anesthetized intact dog.
Arch. Intern. Pharmacodyn. 173: 244 - 253, 1968
209. LAMMERANT, J., C. DE SCHRYVER, J. BECSEL, M. CAMPHYN, J. MERTENS-STRIJTHAGEN
Coronary circulation response to hyperoxia after vagotomy and combined alpha and beta adrenergic receptors blockade in the anesthetized intact dog.
Pflügers Arch. 308: 185 - 196, 1969
210. LANG, T.W., E. CORDAY, H. GOLD, S. MEERBAUM, S. RUBINS C. CONSTANTINI, S. HIROSE, J. OSHER, V. ROSEN
Consequences of reperfusion after coronary occlusion.
Am. J. Cardiol. 33: 69 - 81, 1974
211. LEAF, A.
Regulation of intracellular fluid volume and disease.
Am. J. Med. 49: 291 - 295, 1970
212. LEBLANC, A.D., R.C. RILEY, R.G. ROBINSON
Simultaneous measurement of total and nutritional coronary blood flow in dogs.
Circulation 49: 338 - 347, 1974
213. LEUNISSEN, R.L.A., D.A. PIATNEK-LEUNISSEN, Y. NAKAMURA, D. GRIGGS
Regional metabolism of the heart during reduced coronary flow.
Circulation 33/34 (Suppl. III): 155 - 156, 1966
214. LEVITSKY, S., E.D. MULLIN, R.E. SLOANE, V.J. FERRANS, M. BUJA, W.H. WILLIAMS, A.G. MORROW
Effects of a hyperosmotic perfusate on extended preservation of the heart.
Circulation 43/44 (Suppl. I):124, 1971

215. LEVITSKY, S., R.N. WRIGHT, K.S. RAO, C. HOLLAND,
K. ROPER, R. ENGELMAN, H. FEINBERG
Does intermittent coronary perfusion offer greater
myocardial protection than continuous aortic
crossclamping ?
Surgery 82: 51 - 59, 1977
216. LEVY, M.N., L. SHARE
Influence of erythrocyte concentration upon the
pressure-flow relationships in the dogs hind limb.
Circ. Res. 1: 247 - 255, 1953
217. LEVY, M.N., E.S. IMPERIAL, H. ZIESKE
Collateral blood flow to the myocardium as determined
by the clearance of rubidium-86 chloride.
Circ. Res. 9: 1035 - 1043, 1961
218. LEVY, M.N., S. MARTINS, D.E. OLIVEIRA
Regional distribution of myocardial blood flow as
determined by Rb-86.
Circ. Res. 9: 96 - 98, 1961
219. LOCHNER, W.
Zum Stoffwechsel des stillgelegten Herzens.
Thoraxchirurgie 11: 200 - 204, 1963
220. LÖSSE, B., S. SCHUCHARD, N. NIEDERLE
The oxygen pressure histogram in the left ventricular
myocardium of the dog.
Pflügers Arch. 356: 121 - 132, 1975
221. LOVE, W.D., G.E. BURCH
Differences in the rate of Rb-86 uptake by several
regions of the myocardium of control dogs and dogs
receiving l-norepinephrine or pitressin.
J. Clin. Invest. 36: 479 - 484, 1957
222. LOVE, W.D., G.E. BURCH
Influence of the rate of coronary plasma flow on the
the extraction of 86-Rb from coronary blood.
Circ. Res. 7: 24 - 30, 1959

223. LOVE, W.D., M.D. TYLER
Effect of hypoxemia and hypercapnia on regional distribution of myocardial blood flow.
Am. J. Physiol. 208: 1211 -1216, 1965
224. LOWER, R.R., N.E. SHUMWAY
Studies on the orthotopic transplantation of the canine heart.
Surg. For. 11: 18, 1960
225. LOWER, R.R., R.L. STOFER, E.J. HURLEY, E. DONG
R.B. COHN, N.E. SHUMWAY
Successful homotransplantation of the canine heart after anoxic preservation for seven hours.
Am. J. Surg. 104: 302 - 312, 1962
226. LUBBE, W.F., M. PREISACH, R. PRETORIUS, K.J.J. BRUYNEEL, C.H. OPIE
Distribution of myocardial blood flow before and after coronary artery ligation in the baboon.
Relation to early ventricular fibrillation.
Cardiovasc. Res. 8: 478 - 487, 1974
227. LUNDGAARD-HANSEN, P.
Die regionale Verteilung des Sauerstoffmangels im experimentellen hämorrhagischen Schock.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 311: 64 - 82, 1965
228. LUNDGAARD-HANSEN, P.
Begriff und Wirkungsmechanismus der Hypoxydose.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 12: 1 - 29, 1966
229. LUNDGAARD-HANSEN, P.
Das Herz in Hypothermie.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 12: 47 - 75, 1966
230. LUNDGAARD-HANSEN, P., C. MEYER, H. RIEDWYL
Transmural gradients of glycolytic enzyme activities in left ventricular myocardium.
Pflügers Arch. 297: 89 - 106, 1967

231. LUNDSGAARD-HANSEN, P., W. SCHILT, L. HEITMANN,
M. OROZ, A. BÜCHLER, A. LEMEUNIER
Influence of the agonal period on the postmortem
metabolic state of the heart. A problem in cardiac
preservation.
Ann. Surg. 174: 744 - 754, 1971
232. MAC GREGOR, D.C., G.J. WILSON, S. TANAKA
Ischemic contracture of the left ventricle.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70: 945 - 954, 1975
233. MAC LEAN, J., P. HEDENSTROM, Y.S. KIM
Distribution of blood flow to the canine heart.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107: 786 - 789, 1961
234. MALIK, A.B., J.E. KAPLAN, T.M. SABA
Reference sample method for cardiac output and
regional blood flow determinations in the rat.
J. Appl. Physiol. 40: 472 - 475, 1976
235. MARSHALL, W.G., G.B. BOATMAN, G. DICKERSON, A. FERLIN
E. TODD, J.R. UTLEY
Shunting, release and distribution of 9 and 15 micron
microspheres in myocardium.
Surgery 79: 631 - 637, 1976
236. MARTINI, J., C.R. HONIG
Direct measurement of intercapillary distance in
beating rat heart in situ under various conditions
of O₂ supply.
Microvasc. Res. 1: 244 - 256, 1969
237. MC DEVITT, D.G., A.S. NIES
Simultaneous measurement of cardiac output and its
distribution with microspheres in the rat.
Cardiovasc. Res. 10: 494 - 498, 1976
238. MC KEEVER, W.P., D.E. GREGG, P.C. CANNEY
Oxygen uptake of the nonworking left ventricle.
Circ. Res. 6: 612 - 623, 1958

239. MEER VAN DER, J.J., R.S. RENEMAN, H. SCHNEIDER, J. WIEBERDINK
A technique for estimation of intramyocardial pressure in acute and chronic experiments.
Cardiovasc. Res. 4: 132 - 140, 1970
240. MENDLER, N., W. HEIMISCH, M. BAUM, W. EISELSBERG, G. FEIL
Preservation of the heart for transplantation: a new device.
Eur. Surg. Res. 9 (Suppl. I): 57, 1977
241. MENDLER, N., S. HAGL, F. SEBENING, K.P. THEOBALD
Myocardial energy metabolism and electrolyte changes during hypothermic preservation and recovery.
Eur. Surg. Res. 3: 242, 1971
242. MENDLER, N., H.P. KLEIN, E. GAMS, F. SEBENING
Initial recovery of myocardial energy metabolism and electrolyte changes after modified cold storage.
Eur. Surg. Res. 4 (Suppl. II): 278, 1972
243. MENDLER, N., S. HAGL, F. SEBENING
Myocardial energy metabolism and tissue cation composition during ischemia at 4°C and after normothermic recovery.
Drug Res. 24: 970, 1974
244. MENDLER, N., A. WISCHNIK, S. HAGL, F. SEBENING
Myocardial preservation by hypothermic asanguineous perfusion.
Eur. Surg. Res. 7 (Suppl. I): 9, 1975
245. MENDLER, N., K. GEBHARDT, S. HAGL, F. SEBENING
Verbesserung der Konservierung von Spenderherzen für die Transplantation.
Herz 1: 87, 1976

246. MENDLER, N.
Die Konservierung des Herzens zur Transplantation.
Med. Habilitationsschrift
Ludwig-Maximilians-Universität München, 1977
247. MENDLER, N., S. WIESHAMMER, K. BEHARDT, D. SCHMID,
P. SEBEMING
Myocardial nutrient flow in canine heart transplants
after preservation for 24 hours.
Eur. Surg. Res. 11 (Suppl. II): 99, 1979
248. MERGUET, H., W. ISSELHARD, B. LÖHR
Stoffwechselveränderungen im menschlichen Herzen
bei künstlichem Herzstillstand.
Thoraxchirurgie 11: 351 - 365, 1964
249. MESSER, J.V., R.J. WAGMAN, H. LEVINE, W.A. NEILL,
N. KRASNOW, R. GORLIN
Patterns of human myocardial oxygen extraction
during rest and exercise.
J. Clin. Invest. 41: 725 - 742, 1962
250. MILLARD, R.W., H. BAIG, S.F. VATNER
Cardiovascular effects of radioactive microsphere
suspensions and TWEEN 80 solutions.
Am. J. Physiol. 232: H331 - H334, 1977
251. MILLER, A.J., R. PICK, L.N. KATZ
Ventricular endomyocardial pathology produced by
chronic cardiac lymphatic obstruction in the dog.
Circ. Res. 8: 941 - 947, 1960
252. MILLER, A.J., R. PICK, L.N. KATZ
Ventricular endomyocardial changes after impairment
of cardiac lymphflow in dogs.
Circ. Res. 8: 291 - 300, 1960

253. MILLER, A.J., R. PICK, L.N. KATZ
Studies on the effects of chronic impairment of
cardiac lymphflow in the dog.
In: Progress in Lymphology, S. 369
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967
254. MOIR, T.W., T.E. DRISCOL, R.W. ECKSTEIN
Thebesian drainage in the left heart of the dog.
Circ. Res. 14: 245 - 249, 1964
255. MOIR, T.W.
Measurement of coronary blood flow in dogs with
normal and abnormal myocardial oxygenation and
function comparison of flow measured by a rota-
meter and by Rb-86 clearance.
Circ. Res. 19: 695 - 699, 1966
256. MOIR, T.W., D.W. DEBRA
Effect of left ventricular hypertension, ischemia
and vasoactive drugs on the distribution of coro-
nary flow.
Circ. Res. 21: 65 - 74, 1967
257. MOIR, T.W.
Study of luminal coronary collateral circulation in
the beating canine heart.
Circ. Res. 24: 735 - 744, 1969
258. MOIR, T.W.
Subendocardial distribution of coronary blood flow
and the effect of antianginal drugs.
Circ. Res. 30: 621 - 627, 1972
259. MONROE, R.G., C.G. LAFARGE, W.J. GAMBLE, A.E. KUMAR
F.J. MANASEK
Left ventricular performance and coronary flow after
coronary embolization with plastic microspheres.
J. Clin. Invest. 50: 1656 - 1665, 1971

260. MONROE, R.G., W.J. GAMBLE, C.G. LAFARGE, H. BENOUALID, J. WEISUL
Transmural coronary venous O₂ saturations in normal and isolated hearts.
Am. J. Physiol. 228: 318 - 324, 1975
261. MOORE, F.D., M.B. BRENNAN
Surgical injury.
In: BALLINGER, W.F.: Manual of surgical nutrition.
Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1974
zitiert in:
MOORE, F.D.
Homeostasis: Bodily changes in trauma and surgery.
In: SABISTON, D.C. (Hsg)
Textbook of Surgery, S. 61
Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1977
262. MORGENSTERN, C., G. ARNOLD, U. HÖLJES, H.J. WINDRATH, W. LOCHNER
Der Einfluß des coronaren Perfusionsdruckes auf das intracoronare Blutvolumen und auf die Größe des linken Ventrikels.
Pflügers Arch. 316: R 16, 1970
263. MORGENSTERN, C., U. HÖLJES, G. ARNOLD, W. LOCHNER
The influence of coronary pressure and coronary flow on intracoronary blood volume and geometry of the left ventricle.
Pflügers Arch. 340: 101 - 108, 1973
264. MOULDER, P.V., L. EICHELBERGER, J.J. RAMS, A.G. GREENBURG
Water, nitrogen, and electrolyte content of right and left ventricular walls and interventricular septum of normal canine hearts.
Circ. Res. 19: 662 - 667, 1966

265. MÜLLER, W.
Zur Ermittlung kinetischer Parameter und deren Temperaturverhalten bei der Hydrolyse von Ribonucleinsäure und cyclischem Cytidin-2,3-Phosphat durch Ribonuclease.
Dissertation, Technische Universität München, 1970
zitiert in:
ZIMMERMANN, F.A., H.G. DIETZ, W.G. SIPPEL, G. HOLLMANN, R. SCHOLZ
Temperaturabhängigkeit von Stoffwechselgrößen in der perfundierten Rattenleber.
Res. Exp. Med. 168: 57 - 64, 1976
266. MÜLLER-BUCHHOLTZ, E.R.
Über die Leistungsfähigkeit des anoxydativen Herzstoffwechsels.
Bas. Res. Cardiol. 68: 480 - 508, 1973
267. MYERS, W.W., C.R. HONIG
Number and distribution of capillaries as determinants of myocardial oxygen tension.
Am. J. Physiol. 207: 653 - 660, 1964
268. MYERS, W.W., C.R. HONIG
Amount and distribution of Rb-86 transported into myocardium from ventricular lumen.
Am. J. Physiol. 211: 739 - 745, 1966
269. NEILL, W.A., N.C. PHELPS, J.M. OKENDINE, D.J. MAHLER, D.N. SIM
Effect of heart rate on coronary blood flow distribution in dogs.
Am. J. Cardiol. 32: 306 - 312, 1973
270. NELSON, R.L., S.M. GOLDSTEIN, D.H. MC CONNELL, J.V. MALONEY, G.D. BUCKBERG
Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73: 201 - 207, 1977

271. N.N.
Cardiac transplantation 1979
Br. Med. J. 1: 69 - 70, 1979
272. OBEID, A., H. SMULYAN, R. GILBERT, R.H. EICH
Regional metabolic changes in the myocardium
following coronary artery ligation in dogs.
Am. Heart J. 83: 189 - 196, 1972
273. OLSSON, R.A.
"Excess lactate" and anaerobiosis.
Ann. Intern. Med. 59: 960 - 963, 1963
274. OYER, P.E., E.B. STINSON, N.E. SHUMWAY
Current status of heart transplantation: the
Stanford experience.
In: UNGER, F. (Hsg)
Assisted Circulation, S. 406 - 413
Springer Verlag, Berlin, 1979
275. PARK, C.R., J. BORNSTEIN, R.L. POST
Effect of insulin on free glucose content of rat
diaphragm in vitro.
Am. J. Physiol. 182: 12 - 19, 1955
276. FATEK, P.R.
Morphology of the lymphatics of the mammalian
heart.
Am. J. Anat. 64: 203 - 220, 1939
277. PHIBBS, R.H., F. WYLER, J. NEUTZE
Rheology of microspheres injected into circulation
of rabbits.
Nature 216: 1339 - 1340, 1967
278. PHIBBS, R.H., L. DONG
Nonuniform distribution of microspheres in blood
flowing through a medium-size artery.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 48: 415 - 421, 1970

279. PITT, A., G.L. FRIESINGER, R.S. ROSS
Measurement of blood flow in the right and left coronary artery beds in humans and dogs using the 133 -Xenon technique.
Cardiovasc. Res. 3: 100 - 106, 1969
280. PITZELE, S., E.J.P. CHARRETTE, A.R.C. DOBELL, L.D. MACLEAN
Method and apparatus for functional evaluation of isolated hearts.
Surgery 64: 308 - 314, 1968
281. POOL, P.E., J.V. COVELL, C.A. CHIDSEY, E. BRAUNWALD
Myocardial high-energy phosphate stores in acutely induced hypoxic heart failure.
Circ. Res. 19: 221 - 229, 1966
282. POOL, P.E., J.F. SPANN, R.A. BUCCINO, E.H. SONNENBLICK, E. BRAUNWALD
Myocardial high-energy phosphate stores in cardiac hypertrophy and heart failure.
Circ. Res. 21: 365 - 373, 1967
283. PRINZMETAL, M., B. SIMKIN, H.C. BERGMAN, H.E. KRUGER,
Studies on the coronary circulation.
Am. Heart J. 33: 420 - 441, 1947
284. PRINZMETAL, M., H.C. BERGMAN, H.E. KRUGER, L.L. SCHWARTZ, B. SIMKIN, S.S. JOBIN
Studies on the coronary circulation.
III. Collateral circulation of beating human and dog hearts with coronary occlusion.
Am. Heart J. 35: 689 - 699, 1948
285. PROCTOR, E., R. PARKER
Preservation of isolated heart for 72 hours.
Br. Heart J. 4: 296, 1968

286. FROCTOR, E., G.MATTENS
A simple method for short term (6 hour) transport of the dog heart prior to orthotopic transplantation. Thorax 25: 477 - 485, 1970
287. PROKOP, E.K., H.W. STRAUSS, J. SHAW, B. PITT, H.V. WAGNER
Comparison of regional myocardial perfusion determined by ionic potassium-43 to that determined by microspheres. Circulation 50: 978 - 983, 1974
288. PROVENZA, D.V., S. SCHERLIS
Coronary circulation in dog's heart. Demonstration of muscle sphincters in capillaries. Circ. Res. 7: 318 - 324, 1959
289. RAFF, W.K., F. KOSCHE, W. LOCHNER
Extravascular coronary resistance and its relation to microcirculation. Am. J. Cardiol. 29: 598 - 603, 1972
290. RAKUSAN, K., D.E. DU MESNIL, W.W. ROCHEMONT, J. HANLON W. BRAASCH, H. TSCHOPP, R.J. BING
Effect of nicotine and vasopressin on capillary blood flow and capacity of the terminal vascular bed. Med. Pharmacol. Exp. 17: 119 - 128, 1967
291. RAKUSAN, K., D.E. DU MESNIL, W. ROCHEMONT, J. HANLON W. BRAASCH, H. TSCHOPP, R.J. BING
Effect of nicotine and vasopressin on the terminal vascular bed of the heart. Clin. Pharmacol. Ther. 9: 24 - 30, 1968
292. REES, J.R., V.J. REDDING
Experimental myocardial infarction in the dog: comparison of myocardial blood flow within, near, and distant from the infarct. Circ. Res. 25: 161 - 170, 1969

293. REICHENBACH, D.D., E.P. BENDITT
Myofibrillar degeneration: a response of the myocardial cell to injury.
Arch. Pathol. 85: 189 - 195, 1968
294. RENKIN, E.M.
Multiple pathways of capillary permeability.
Circ. Res. 41: 735 - 743, 1977
295. REYNOLDS, S.R.M., M. KIRSCH, R.J. BING
Functional capillary beds in the beating and KCl-arrested perfused myocardium of the dog.
Circ. Res. 6: 600 - 611, 1958
296. RING, G.C., A.S. BLUM, T. KURBATOW, W.G. MOSS, W. SMITH
Size of microspheres passing through pulmonary circuit in the dog.
Am. J. Physiol. 200: 1191 - 1196, 1961
297. ROBERTS, J.T., J.T. WEARN
Quantitative changes in the capillary-muscle relationship in human hearts during normal growth and hypertrophy.
Am. Heart J. 21: 617 - 633, 1941
298. ROSS, R.S., K. KEDA, P.R. LICHTLEN, J.R. REES
Measurement of myocardial blood flow in animals and man by selective injection of radioactive inert gas into the coronary arteries.
Circ. Res. 15: 28 - 41, 1964
299. ROWE, G.G.
Inequalities of myocardial perfusion in coronary artery disease ("coronary steal").
Circulation 42: 193 - 194, 1970
300. RUBIO, R., V.T. WIEDMEIER, R.M. BERNE
Relationship between coronary flow and adenosine production and release.
J. Mol. Cell. Cardiol. 6: 561 - 566, 1974

301. RUDOLPH, A.M., M.A. HEYMAN
Circulation of the fetus in utero. Methods for
studying distribution of blood flow, cardiac
output and organ blood flow.
Circ. Res.²¹ : 163 - 184, 1967
302. RUIGROK, T.J., A.B. BOINK, F. SPIES, F.J. BLOK
A.H. MAAS, A.N.E. ZIMMERMAN
Energy dependence of the calcium paradox.
J. Mol. Cell. Cardiol. 10: 991 - 1002, 1978
303. RUSSEL, J.C., D.M. FEACH
Heart transplantation: some general remarks.
Am. J. Cardiol. 22: 762 - 770, 1968
304. SACHS, L.
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag (3. Aufl.), Berlin 1972
305. SALISBURY, P.F., C.E. CROSS, R.W. OBLATH, P.A.
RIEBEN
Local circulation in heart muscle studied with
Na-24 clearance method.
J. Appl. Physiol. 17: 475 - 478, 1962
306. SALISBURY, P.F., C.E. CROSS, P.A. RIEBEN
Acute ischemia of inner layers of ventricular wall.
Am. Heart J. 66: 650 - 656, 1963
307. SARNOFF, S.J., R.B. CASE, G.H. WELCH, E. BRAUNWALD,
W.N. STAINSBY
Performance characteristics and oxygen debt in a
non-failing, metabolically supported isolated
heart preparation.
Am. J. Physiol. 192: 141 - 147, 1958
308. SARNOFF, S.J., J.P. GILMORE, N.S. SKINNER, A.G.
WALLACE, J.H. MITCHELL
Relation between coronary blood flow and myocardial
oxygen consumption.
Circ. Res. 13: 514 - 521, 1963

309. SCHAFER, W., J. SCHAFER, J. PALMOWSKI,
U. THIEDEMANN, F. HEERLEIN
Ischemia-tolerance following cardioplegic arrest
in human patients and experimental animals.
J. Cardiovasc. Surg. 16: 268 - 277, 1975
310. SCHARF, S.M., B. BROMBERGER-BARNEA
Influence of coronary flow and pressure on cardiac
function and coronary vascular volume.
Am. J. Physiol. 224: 918 - 925, 1973
311. SCHLOSSER, V., H.J. STREICHER
Studies of the length of time the heart will
tolerate ischemia in normo- and hypothermia.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 48: 430 - 435, 1964
312. SCHMID, D., S. WIESHAMMER, N. MENDLER, F. SEBENING
Ein Fortran-Programm zur Bestimmung der lokalen
nutritiven Organdurchblutung durch radioaktiv
markierte Microspheres.
Biomed. Tech. 24 (Ergänzungsband): 98, 1979
313. SEBENING, F., J. TRAUTSCHOLD, H. HÜLLER
Vergleichende Stoffwechseluntersuchungen am
stillgelegten menschlichen und tierischen Herzen.
Thoraxchirurgie 11: 205 - 210, 1963
314. SEGRE, G., A. SILBERBERG
Radial particle displacements in poiseuille flow
and suspensions.
Nature 189: 209 - 210, 1961
315. SESTIER, F., R. MILDENBERGER, G. KLASSEN
Cyclic changes in coronary blood flow: consequence
of autoregulation.
Circulation 51/52 (Suppl. II): 126, 1975
316. SHEN, A.C., R.B. JENNINGS
Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic
injury.
Am. J. Pathol. 67: 417 - 440, 1972

317. SHEN, A.C., R.B. JENNINGS
Kinetics of calcium accumulation in acute myocardial ischemic injury.
Am. J. Pathol. 67: 441 - 452, 1972
318. SHINE, K.I., A.M. DOUGLAS, N. RICCIUTI
42-K exchange during myocardial ischemia.
Am. J. Physiol. 232: H564 - H570, 1977
319. SHINE, K.I., A.M. DOUGLAS, N. RICCIUTI
Calcium, strontium and barium movements during ischemia and reperfusion in rabbit ventricle.
Implications for myocardial preservation.
Circ. Res. 43: 712 - 720, 1978
320. SMITH, D.J., J.R. VANE
Effects of oxygen tension on vascular and other smooth muscle.
J. Physiol. 186: 284 - 294, 1966
321. SMITHEN, C., J. CHRISTODOULOU, T. KILLIP, N. BRACHFELD
Metabolic and hemodynamic consequences of mannitol following myocardial anoxia.
Am. J. Physiol. 229: 847 - 852, 1975
322. SOBIN, S.S., H.M. TREMER
Diameters of myocardial capillaries.
Microvasc. Res. 4: 330, 1972
323. SOKOL, D.M., E.D. MUNDTH, W.G. AUSTEN
Optimal levels of coronary perfusion pressure during cardiopulmonary bypass.
Surg. For. 20: 173 - 175, 1960
324. SPIECKERMANN, P.G., J. BRÜCKNER, B. LOHR, H.J. BRETSCHNEIDER
Präischämische Belastungen und Wiederbelebungszeiten des Herzens.
Verh. Dtsch. Ges. f. Kreislauff. 35: 358 - 368, 1969

325. SPIECKERMANN, P.G.,
Überlebens- und Wiederbelebenszeit des Herzens.
Anästhesiologie und Wiederbelebung
Springer, Berlin 1973
326. SPOTNITZ, H.M., E.H. SONNENBLICK, D. SPIRO
Relation of ultrastructure to function in the
intact heart: sarcomere structure relative to
pressure-volume curves of intact left ventricles
of dog and cat.
Circ. Res. 18: 49 - 66, 1966
327. SPRAY, T.L., D.C. WATSON, W.C. ROBERTS
Morphology of canine hearts after 24 hours
preservation and orthotopic transplantation.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73: 880 - 886, 1977
328. STEINER, D., N. BLEESE, V. DÖRING, K. RIESNER
Ödemprophylaxe bei cardioplegischer Coronarperfusion.
Thoraxchirurgie 25: 235 - 239, 1977
329. STINSON, E.B., R.B. GRIEPP, C.P. BIEBER, N.E.
SHUMWAY
Changes in coronary blood flow during rejection
of the orthotopically transplanted canine heart.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 63: 854 - 864, 1972
330. SUAUDEAU, J., T. KOLOBOW
Fresh platelet-rich plasma from a flow-through
centrifuge for lamb heart preservation at 13°C.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 72: 769 - 777, 1976
331. SUNAMORI, M., C.E. HARRISON
Myocardial respiration and edema following hypothermic
cardioplegic and anoxic arrest.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 78: 208 - 216, 1979
332. SUTHERLAND, T.M., D.A. YOUNG
Increased permeability of the capillaries of the
rat heart to plasma albumin with asphyxiation and
with perfusion.
J. Physiol. 183: 112 - 121, 1966

332. SYMEAS, P.N., T. COOPER, G.A. GANTNER, V.L. WILLMAN
Lymphatic drainage of the heart: effects of experimental interruption of lymphatics.
Surg. For. 14: 254 - 256, 1963
334. SZAKACS, J.E., B. MEHLMAN
Pathologic changes induced by 1-norepinephrine.
Am. J. Cardiol. 5: 619 - 627, 1960
335. TABBTMEYER, H., M.B. PETERSON, U.R. RAGAVAN, A.G. FERGUSON, M. LESCH
De novo alanine synthesis in isolated oxygen deprived rabbit myocardium.
J. Biol. Chem. 252: 5010 - 5018, 1977
336. TABBTMEYER, H.
Metabolic responses to cardiac hypoxia: increased production of succinate by rabbit papillary muscles.
Circ. Res. 43: 808 - 815, 1978
337. TAYLOR, R.R., J.W. COWELL, F.E. SONNENBLICK, J. ROSS
Dependence of ventricular distensibility on filling of the opposite ventricle.
Am. J. Physiol. 213: 711 - 718, 1967
338. THEONALD, P.
Der myocardiale Energie- und Elektrolytstoffwechsel konservierter Herzen nach hypothermer Lagerung und Perfusion.
Med. Dissertation. Ludwig-Maximilians Universität München, 1975
339. THORN, W.
Metabolitkonzentrationen im Herzmuskel unter normalen, hypoxischen und anoxischen Bedingungen.
Verh. Dtsch. Ges. f. Kreislauff. 27: 76 - 93, 1961
340. TODD, E.P., J.R. UTLEY, J.C. COLLINS, C.C. WACHTEL
Normothermic vs. hypothermic ischemia: effect on coronary flow, myocardial water content and systemic vascular resistance.
Surg. For. 26: 232 - 234, 1975

341. TODD, E.P., K. KOSTER, J.R. UTLEY, C.C. WACHTEL, J.L. COLLINS
The effect of coronary perfusion pressure on recovery of myocardial function following normo-thermic ischemia.
J. Surg. Res. 22: 667 - 670, 1977
342. TOTA, B.
On the regional metabolism of beef heart ventricles.
Acta Physiol. Scand. 87: 289 - 295, 1973
343. UHLEY, H.N., S.E. LEEDS, M. SUNG
The subendocardial lymphatics of the canine heart.
Am. J. Cardiol. 29: 367 - 371, 1972
344. ULLAL, S.R., T.H. KLUGE, W.J. KERTH, F. GERBODE
Changes in cardiac lymph of dogs during and after anoxia.
Ann. Surg. 175: 305 - 310, 1972
345. ULLAL, S.R., T.H. KLUGE, W.J. KERTH, F. GERBODE
Anatomical studies on lymph drainage of the heart in dogs.
Ann. Surg. 175: 472 - 478, 1972
346. UTLEY, J.R., L.R. BRYANT, K. MOBIN-UDDIN
Effects of hypercalcemia on subendocardial perfusion and ventricular wall during cardiopulmonary bypass.
Surg. For. 24: 142 - 144, 1973
347. UTLEY, J.R., G.B. MICHALSKI, L.R. BRYANT, K. MOBIN-UDDIN, H.E. MAC KEAN
Determinants of myocardial water content during cardiopulmonary bypass.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 68: 8 - 16, 1974
348. UTLEY, J.R., E.L. CARLSON, J. HOFFMAN, H.M. MARTINEZ, G.D. BUCKBERG
Total and regional myocardial blood flow measurements with 25 μ , 15 μ , 9 μ and filtered 1 - 10 μ diameter microspheres and antipyrine in dogs and sheep.
Circ. Res. 34: 391 - 404, 1974

349. VALDIVIA, E.
Total capillary bed of the myocardium in chronic hypoxia.
Fed. Proc. 21: 221, 1962
350. WAGNER, A., C.A. POINDEXTER
Demonstration of the coronary arteries with nylon.
Am. Heart J. 37: 258 - 266, 1949
351. WAGNER, H.N., B.A. RHODES, Y. SASAKI, J.P. RYAN
Studies of the circulation with radioactive microspheres.
Invest. Radiol. 4: 374 - 386, 1969
352. WARREN, D.J., J.G. LEDINGHAM
Measurement of cardiac output distribution using microspheres. Some practical and theoretical considerations.
Cardiovasc. Res. 8: 570 - 581, 1974
353. WEARN, J.T.
The extent of the capillary bed of the heart.
J. Exp. Med. 47: 273 - 291, 1928
354. WEARN, J.T., S.R. METTIER, T.G. KLUMPP, L.J. ZSCHIESCHE
The nature of the vascular communications between the coronary arteries and the chambers of the heart.
Am. Heart J. 9: 143 - 163, 1933
355. WEISS, H.R., M.M. WINBURY
Nitroglycerin and chromonar on small-vessel blood content of the ventricular walls.
Am. J. Physiol. 226: 838 - 843, 1974
356. WEISS, H.R., A.K. SINHA
Regional oxygen saturation of small arteries and veins in the canine myocardium.
Circ. Res. 42: 119 - 125, 1978

357. WEST, J.W., T. KUBAYASHI, F.S. ANDERSON
Effects of selective coronary embolization on
coronary blood flow and coronary sinus venous
blood oxygen saturation in dogs.
Circ. Res. 10: 722 - 738, 1962
358. WETTERER, E.
Bau und Funktion des Gefäßsystems.
In: KEIDEL, W.D. (Hsg): Kurzgefaßtes Lehrbuch der
Physiologie, S. 6 - 29, Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1975
359. WHALEN, D.A., D.G. HAMILTON, C.E. GANOTE, R.B.
JENNINGS
Effect of a transient period of ischemia on myo-
cardial cells. I.: effects on cell volume regulation.
Am. J. Pathol. 74: 381 - 397, 1974
360. WIESHAMMER, S., K. GEBHARDT, D. SCHMID, N. MENDLER,
F. SEBENING
Regional myocardial flow in canine heart transplants
after preservation for 24 hours (abstr.).
Thorac. Cardiovasc. Surgeon 27 (Suppl. I): 14, 1979
361. WIESHAMMER, S., N. MENDLER, D. SCHMID, K. GEBHARDT,
F. SEBENING
Regional myocardial flow and metabolism in canine
heart transplants after preservation for 24 hours.
Thorac. Cardiovasc. Surgeon 27: 248 - 255, 1979
362. WILCOX, H.B., E.C. ANDRUS
Anaphylaxis in the isolated heart.
J. Exp. Med. 67: 169, 1938
363. WILLERSON, J.T., J.T. WATSON, I. HUTTON, G.H.
TEMPLETON, D.E. FIXLER
Reduced myocardial refolw and increased coronary
vascular resitance following prolonged myocardial
ischemia in the dog.
Circ. Res. 36: 771 - 780, 1975

364. WISCHNIK, A., N. MENDLER, S. HAGL, K. GEBHARDT, F. SEBENING
Myocardial preservation by hypothermic perfusion: optimizing preservation and transplantation procedure.
Eur. Surg. Res. 8 (Suppl. I): 49, 1976
365. WISCHNIK, A.
Verfahren und Untersuchungen zur Konservierung von Spenderherzen durch hypotherme asanguine Perfusion.
Med. Dissertation. Ludwig-Maximilians Universität München, 1977
366. WOLLENBERGER, A., O. RISTAU, G. SCHOFKA
Eine einfache Technik der extrem schnellen Abkühlung größerer Gewebstücke.
Pflügers Arch. 270: 399 - 412, 1960
367. WONG, A.J., P.M. RAUTAHARJU
Stress distribution within the left ventricular wall approximated as a thick ellipsoidal shell.
Am. Heart J. 75: 649 - 654, 1968
368. WRIGHT, R.M., S. LEVITSKY, C. HOLLAND, H. FEINBERG
Beneficial effects of potassium cardioplegia during intermittent aortic crossclamping and reperfusion.
J. Surg. Res. 24: 201 - 209, 1978
369. WUKASCH, D.C., G.J. REUL, J.D. MILAM, G.L. HAUMAN, D.A. COOLEY
The "stone heart" syndrome.
Surgery 72: 1071 - 1080, 1972
370. YIPINTSOI, T., P.D. SCANLON, J.B. BASSINGTHWAIGHTE
Density and water content of dog ventricular myocardium.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 141: 1032 - 1035
371. YIPINTSOI, T., W.A. DOBBS, P.D. SCANLON, T.J. KNOPP, J.B. BASSINGTHWAIGHTE
Regional distribution of diffusible tracers and carbonized microspheres in the left ventricle of the isolated dog heart.
Circ. Res. 33: 573 - 587, 1973

372. YORAN, C., J.W. COVELL, J. ROSS
Structural basis for the ascending limb of the
left ventricular function.
Circ. Res. 32: 297 - 303, 1973
373. ZIEGELHÖFFER, A.
Metabolic studies on heart preservation.
J. Mol. Cell. Cardiol. 2: 173 - 176, 1971
374. ZIMMERMAN, A.N.E., W. HÜLSMANN
Paradoxical influence of calcium ions on the
permeability of the cell membranes of the iso-
lated rat heart.
Nature 211: 646 - 647, 1966
375. ZIMMERMANN, F.A., H.G. DIETZ, W.G. SIPPPELL,
G. HOLLMANN, R. SCHOLZ
Temperaturabhängigkeit von Stoffwechselgrößen
in der perfundierten Rattenleber.
Res. Exp. Med. 168: 57 - 64, 1976

9. Lebenslauf

14. 9. 1954 geboren in Fürstenfeldbruck
 Vater: Siegfried Wieshammer, Oberamtsrat
 Mutter: Rosemarie Wieshammer
- 1961 - 1965 Besuch der Volksschule
- 1965 - 1974 Besuch des Gisela-Gymnasiums in München
- 1974 Reifeprüfung, Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1976 Ärztliche Vorprüfung
- 1977 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Beginn der Dissertationsarbeit in der experimentellen Abteilung der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum München
- 1979 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 1979/1980 Praktische Ausbildung nach § 3 der Approbationsordnung für Ärzte
- Ausbildungsstätten:
- III. Med. Abt. d. Städt. Krankenhauses München-Neuperlach (Prof. Dr. P. Dieterle)
- Chirurg. Abt. d. Städt. Krankenhauses Rosenheim (Prof. Dr. K.Th. Hofmann)
- Kinderabt. d. Städt. Krankenhauses Rosenheim (Dr. F. Loeber)
23. 10. 1980 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
27. 10. 1980 Approbation als Arzt
6. 1. 1981 Einberufung zum Grundwehrdienst als Truppenarzt beim Flugabwehrraketentbl. 38 in Heide/Holstein
10. 9. 1981 Visa Qualifying Examination (amerikanisches Staatsexamen)

